Библиотека
врача-специалиста

Психиатрия
Психотерапия
Клиническая психология

А.Б. Шмуклер

Шизофрения

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Библиотека Медика @umniymedik

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений 4

Введение 5

Краткий исторический обзор 7

Эпидемиология 21

Этиология и патогенез 25

Клинические проявления и течение шизофрении 39
Клинические формы заболевания 39
Нарушения когниции у больных шизофренией 71
Варианты течения шизофрении 75
Ремиссии и исходы 77

Лечение 91
Психофармакотерапия 91
Нелекарственные методы лечения 127
Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация 129

Организация помощи больным шизофренией 141

Заключение 150

Приложение 152
Характеристики психотропных средств 152

Литература 165

Список сокращений и условных обозначений

АА — атипичный антипсихотик
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРО — медико-реабилитационное отделение
ОИОПП — отделение интенсивного оказания психиатрической помощи
ПБ — психиатрическая больница
ПНД — психоневрологический диспансер
ЦНС — центральная нервная система
ЭСТ — электросудорожная терапия
DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) — диагностическое руководство Американской психиатрической ассоциации
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, Соединенные Штаты Америки
NIMH (National Institute of Mental Health) — Национальный институт психического здоровья, Соединенные Штаты Америки

Введение

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических расстройств. История ее изучения в качестве самостоятельной нозологической единицы превышает 100 лет, однако и в настоящее время в отношении данного заболевания остается больше нерешенных вопросов, чем ответов на них. На фоне впечатляющих успехов биологической психиатрии современные диагностические критерии шизофрении, приводимые в международных классификациях, отражают в большей степени внешние проявления заболевания, чем его суть. В значительной степени они являются результатом консенсуса экспертов, которые главным образом обеспокоены необходимостью единообразного понимания предложенных признаков, их статистической обоснованностью, чем попыткой выяснить, что лежит в основе этого заболевания (или заболеваний). Ряд решений принимается исходя не из клинической реальности, а под давлением различных «групп влияния». К такого рода предложениям можно отнести, например, «деконструкцию» шизофрении, попытки изменить ее название на более «политкорректное», приемлемое для общественного мнения и не являющееся стигматизирующим.

Подобные тенденции оказываются не столь безобидными, как может показаться на первый взгляд, не только затрагивая терминологию, но и крайне негативно сказываясь на научной и клинической психиатрии. В частности, достаточно произвольно из данной диагностической категории фактически исключены относительно легкие варианты заболевания, а оставшиеся наиболее тяжелые формы объединены в одну группу, при этом не принимается во внимание клиническое разнообразие проявлений и особенностей течения болезни. В результате огромные усилия, прилагаемые для попытки решения

вопроса о биологических основах шизофрении, не приносят должного результата, в том числе, по-видимому, вследствие неоднородности изучаемой выборки, обусловленной указанными особенностями диагностических подходов.

С другой стороны, чрезмерное упрощение и формализация постановки диагноза негативно сказываются на повседневной психиатрической практике. Принятый в современных диагностических системах операциональный подход, противопоставляемый категориальному, строится преимущественно на количественной оценке болезненных проявлений. При этом учитываются наиболее часто встречаемые измеряемые признаки, группировка которых основывается на статистических методах выделения так называемых дименсий. В результате существенные, но по тем или иным причинам относительно редко обнаруживаемые явления исключаются из диагностики как недостаточно «надежные». Выделяемые дименсии рассматривают в статике, не учитывая их развития или, наоборот, регресса и, кроме того, исключительно изолированно, без связи друг с другом.

Таким образом, классические описания психопатологической симптоматики, ее статики и динамики, отражающие существенные особенности болезни в их качественной взаимосвязи, оставаясь невостребованными в рамках существующих диагностических подходов, перестают в должной мере использоваться в рутинной работе психиатров. В существующей парадигме диагностики оценка состояния пациента осуществляется преимущественно на момент осмотра и лишь как простая совокупность «независимых» дименсий, без учета их соотношения, а также возможности развития обнаруживаемых признаков и закономерностей этого развития, что затрудняет оценку состояния больного и прогноз текущего психопатологического состояния, являющихся основой для выработки терапевтической тактики. В конечном итоге отсутствие подобной нюансировки отрицательно отражается на качестве помощи.

Исходя из сказанного, целью данного руководства является попытка представить наиболее значимую в практическом отношении клиническую симптоматику шизофрении, уделяя особое внимание ее динамике, развитию симптомов и синдромов в их взаимосвязи, а также в целом течению заболевания на различных его этапах. Приводимые в книге краткий исторический экскурс, теоретические выкладки и терапевтические подходы также подчинены данной цели и рассматриваются преимущественно с точки зрения вытекающих из них по возможности максимально индивидуализированных практических рекомендаций.

Краткий исторический обзор

Описания проявлений заболевания, которое современные психиатры диагностируют как шизофрению, известны с давних времен. Первые попытки касались в первую очередь выделения юношеских форм с неожиданным и быстрым развитием слабоумия. Большой вклад в этом отношении был сделан французским психиатром B. Morel (1860)[1], который в предложенной им этиологической классификации психических заболеваний выделил «раннее слабоумие». Однако в полной мере концепция выделения данной болезни принадлежит Э. Крепелину (1898, 1910), который, используя термин, предложенный B. Morel (*dementia praecox*), объединил три варианта психоза[1] — «хронический бред с систематической эволюцией» (V. Magnan, 1893), кататонию (K. Kahlbaum, 1874) и гебефрению (E. Hecker, 1871); в дальнейшем в систематику заболевания была включена и четвертая форма — простая (O. Diem, 1903). Принципиально важным является факт, что в основу предложенной классификации были положены два принципа: этиологический и динамический. Специальное внимание уделялось поиску закономерностей взаимоотношений клинической картины, течения и исхода заболевания, начинавшегося, по мнению автора, в молодом возрасте и имевшего неблагоприятный прогноз, приводя к «далеко идущему распаду личности с преобладающими расстройствами чувства и воли, слабостью суждений, умственным оскудением» (Крепелин Э., 1910). При этом основные признаки заболевания в концепции Э. Крепелина состояли в «нарушении связи душевных процессов», разорванности мышления, эмоциональном оскудении, автоматической подчиняемости, негативизме,

[1] Цит. по Р.А. Наджарову (1969).

стереотипиях, манерности, импульсивности. Таким образом, речь шла о тяжелом, приводящем к «раннему слабоумию», прогредиентном заболевании, которое по этим параметрам дифференцировалось от ряда других, в частности, от маниакально-депрессивного психоза, имеющего циркулярное течение. Следует еще раз подчеркнуть принципиальное положение Э. Крепелина о необходимости динамического рассмотрения структуры заболевания в противоположность поиску устойчивых патогномоничных симптомов: «...только вся картина в ее совокупности, на протяжении всего ее развития, от начала до конца, может дать нам право на объединение данного наблюдения с другими однородными случаями... течение и исход болезни строго соответствуют ее биологической сущности». Несмотря на то что детали описания нозологических форм неоднократно пересматривались автором, неизменными оставались предпринимаемые попытки нозологической дифференциации психических заболеваний на основе анализа динамики клинической картины и прогноза заболевания.

Исключительная полиморфность проявлений раннего слабоумия способствовала критике концепции Э. Крепелина и не прекращающимся практически весь XX в. попыткам поиска «психологически невыводимых» первичных расстройств, отражающих сущность данного заболевания. Такие основные расстройства описывались (цит. по Е.В. Снедкову, 2003) как «интенциональная пустота» (Lewy M., 1910), «интрапсихическая атаксия» (Stransky E., 1914), «обеднение психических импульсов» (Mayer-Gross W., 1921), «гипотония сознания» (Berze J., 1929), «редукция энергетического потенциала» (Conrad K., 1958), «динамическое опустошение» (Janzarik W., 1959), «чистый астенический дефект» (Huber G., 1964), «нарушение информационного метаболизма» (Kepinski A., 1972).

По мнению Е. Блейлера (E. Bleuler, 1911, 1920), который предложил современное название данного заболевания — «шизофрения», основным расстройством в этих случаях (речь шла о группе болезней) является расщепление ассоциативного процесса. Кроме схизиса ассоциаций, к базисным расстройствам Е. Блейлер относил аффективное отупение, аутизм, амбивалентность (четыре «а»), а также нарушение волевой сферы (абулию) и когнитивных процессов (произвольного внимания, памяти, непродуктивность интеллектуальной деятельности). При этом, в противоположность концепции Э. Крепелина, Е. Блейлер не оценивал динамику первичного расстройства и исхода заболевания, в том числе вследствие отрицания нозологического единства «группы ши-

зофрений», поглотившей, кроме раннего слабоумия, и другие психотические формы, описанные Э. Крепелином. Сходство состояло в другом: в основе диагностики лежала опора на негативную симптоматику — симптоматику «выпадения».

Идея разделения проявлений заболевания на продуктивные и негативные принадлежит английскому неврологу Джону Хьюлингсу Джексону (Jackson J.H., 1884, Джексон Дж.Х., 1996), который полагал, что болезнь ответственна за развитие только негативных симптомов, понимаемых как симптомы «выпадения» в результате нарушения функционирования высших уровней нервной системы, а продуктивные симптомы (например, иллюзии и галлюцинации) являются выражением «активности нервных элементов нижних уровней эволюции, не затронутых патологическим процессом, когда высшие уровни нервной системы распались» (диссолюция нервной системы — термин, заимствованный у Герберта Спенсера и обозначающий процессы, противоположные эволюции). Отсюда становятся понятными приведенные выше определения «основного расстройства» при шизофрении, понимаемого как нарастающая недостаточность тонуса сознательной психической деятельности, нарушение взаимодействия интенциональной и импрессиональной сфер, разобщенность и расщепление психических процессов (мышления, чувств, поступков), их мимического и речевого выражения. При этом анатомо-физиологическое обоснование такого расщепления базировалось на предложенном C. Wernicke (1906) понятии сеюнкции (*sejunction*) — анатомическом «разрыве» проводящих нервных путей.

Еще одной концепцией, предложенной Д.Х. Джексоном, на которой в дальнейшем базировались многие постулаты психиатрии, являлось утверждение о послойном строении психики (с точки зрения ее эволюционного развития). Так, Э. Крепелин в поздние годы формирования своего учения говорил о регистрах, соглашаясь со взглядами A. Hoche и K. Bonhoeffer, что симптомокомплексы психической болезни определяются выраженностью и распространенностью поражения головного мозга (вне зависимости от этиологического фактора, вызвавшего это поражение), который имеет «предуготовленный характер реагирования», собственно и определяющий симптомы болезни. Соответственно синдромы, являющиеся «закономерными сцеплениями симптомов», группировались Э. Крепелином по степени тяжести с возможностью комбинирования между собой и между регистрами.

Французские психиатры (H. Ey, Rouart, 1936)[1], следуя за изложенными идеями, пытались создать шкалу синдромов, отражающих тяжесть расстройств: от невротических синдромов (наиболее легких) до дементных (наиболее тяжелых) с понижением в этом ряду динамичности проявлений патологически позитивных расстройств и нарастанием процессуальной слабости психической деятельности (негативных расстройств).

Рассматривая эволюцию представлений о клинической картине шизофрении, нельзя не упомянуть синдромы первого ранга К. Шнайдера (1925, 1959, 1999), к которым автор относил звучание, открытость, трансляцию мыслей; вербальные псевдогаллюцинации в виде комментирующих голосов и/или их «диалога»; ощущение постороннего воздействия и бредовое восприятие (то есть фактически речь идет о параноидном синдроме). При этом следует отметить, что данная симптоматика была предложена для разграничения шизофрении и маниакально-депрессивного психоза и не рассматривалась автором в качестве «ядерных» признаков шизофрении. Тем не менее в дальнейшем синдромы первого ранга К. Шнайдера, как будет показано ниже, сыграли ключевую роль в развитии современных классификаций шизофрении.

Представленные выше идеи были восприняты, творчески переработаны и развиты отечественной психиатрической школой (Снежневский А.В., 1969). Идеи об «основном» при шизофрении психическом расстройстве в понимании Е. Блейлера были рассмотрены с точки зрения динамического подхода Э. Крепелина, учитывающего взаимосвязанные закономерности развития клинических проявлений, течения и исхода заболевания. Была предложена иерархия синдромов психических расстройств, описание каждого из которых осуществлялось не только в статике, но и в развитии, с учетом формирования основных проявлений и возможностей перехода в более тяжелые или, наоборот, легкие состояния. При этом каждый симптомокомплекс более «высокого» ранга мог включать в себя проявления нижележащих синдромов. Такое послойное «строение» психической деятельности для продуктивной симптоматики представлено (рис. 1) в следующей структурной последовательности (в порядке усложнения):

- эмоционально гиперестетические, астенические расстройства;
- аффективные расстройства;
- невротические расстройства и деперсонализация;
- паранойяльные расстройства и галлюцинозы;

[1] Цит. по Р.А. Наджарову (1969).

- галлюцинаторно-параноидные, парафренные и кататонические состояния;
- помрачение сознания;
- парамнезии;
- судорожные синдромы;
- психоорганические синдромы.

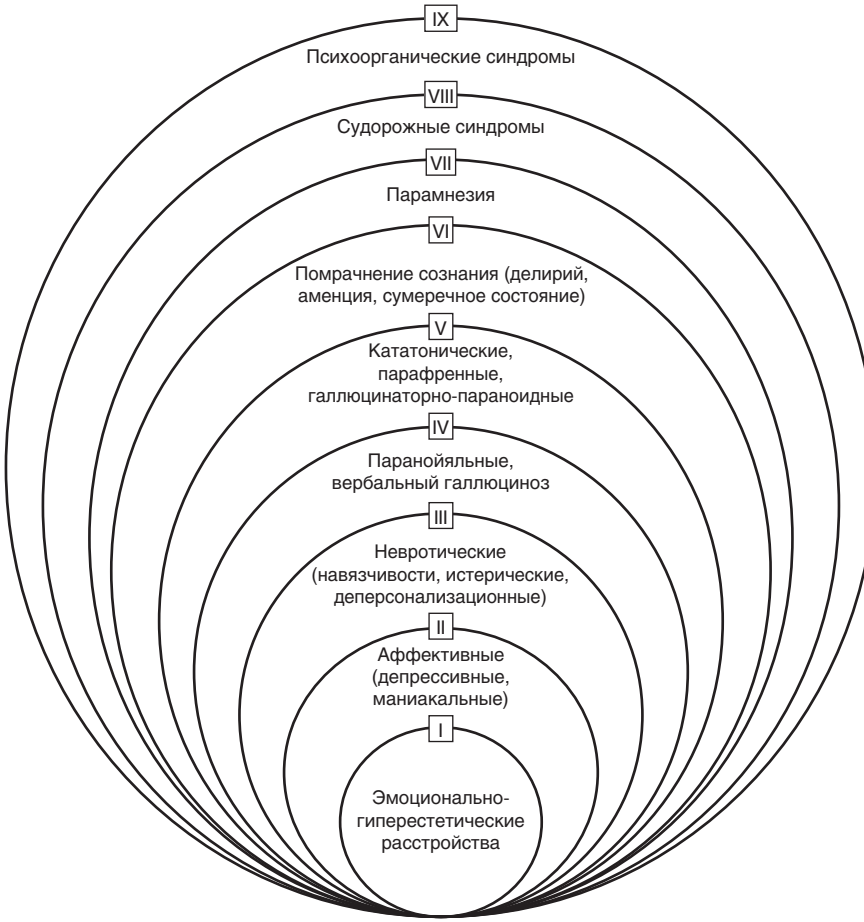

Рис. 1. Уровни продуктивных психопатологических синдромов (Снежневский А.В., 1960, 1983)

Для негативной симптоматики была предложена следующая «иерархия» (рис. 2):

- истощаемость психической деятельности;
- субъективно осознаваемая измененность;
- объективно определяемые изменения личности;
- дисгармония личности, включающая шизоидизацию;
- снижение энергетического потенциала;
- снижение уровня личности;
- регресс личности;
- амнестические расстройства;

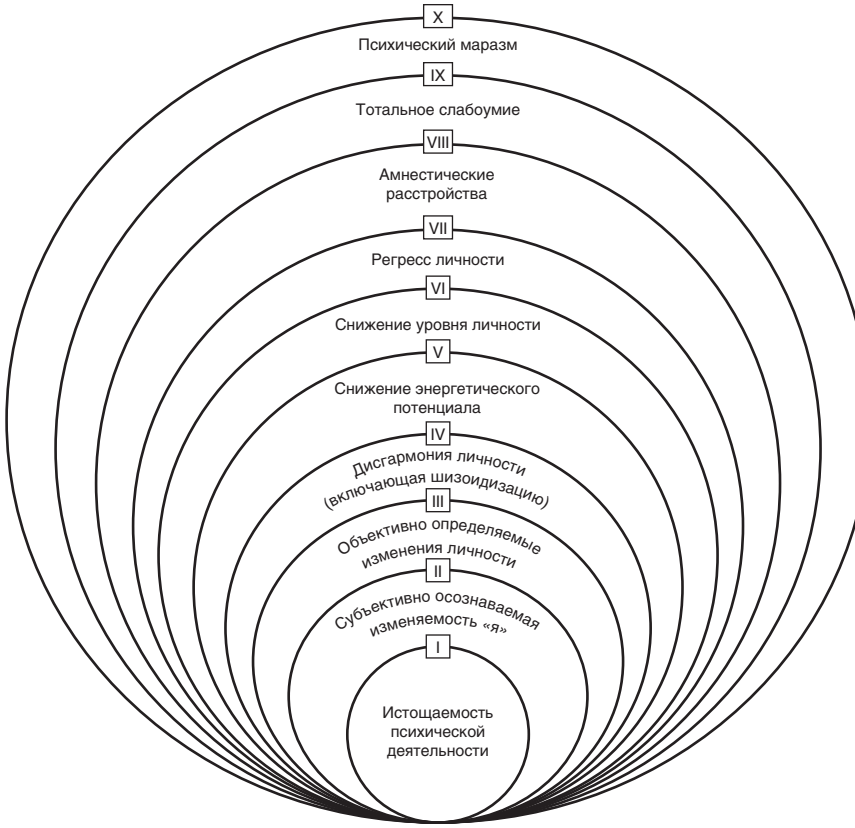

Рис. 2. Уровни негативных психопатологических синдромов (Снежневский А.В., 1960, 1983)

- тотальное слабоумие;
- психический маразм.

Таким образом, оценка психического состояния пациента в рамках данной концепции осуществляется не просто путем выявления отдельных признаков заболевания, объединенных на основе «специфичности» и высокой вероятности совместной встречаемости, а через рассмотрение клинических проявлений с учетом их иерархических отношений — как имеющее качественно новый уровень целостное образование (сложный симптомокомплекс), представленное в неразрывном единстве его компонентов и являющееся несомненно большим, чем сумма составляющих его частей (симптомов и более «простых» синдромов). При этом компоненты сложного синдрома представляют собой не только неотъемлемую составляющую часть целого, но и отражают этап его развития. Как любая функциональная структура, синдром с течением времени обнаруживает закономерную динамику (развивается из ранее отмечавшихся образований и имеет тенденцию к определенному преформированию в будущем), то есть возникает возможность предвидеть динамику болезни (как в сторону углубления расстройств, так и выздоровления), что оказывается чрезвычайно важным как для определения клинического статуса, диагностики состояния, так и для выбора на этой основе терапевтической тактики.

Данный подход сохранялся в отечественной психиатрии практически всю вторую половину XX в., однако в последние десятилетия он подвергается значительной «деконструкции», что в целом отражает мировые тенденции. Одной из причин (не единственной, но весьма существенной) этого явления стало изменение подходов к классификации шизофрении, произошедших под влиянием американской психиатрии, что отразилось на диагностической оценке психических расстройств, в том числе на классификации Всемирной организации здравоохранения — Международной классификации болезней 10-го пересмотра[1], в значительной степени (хотя и не полной мере) отражающей взгляды, представленные в диагностическом руководстве Американской психиатрической ассоциации — Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Разрабатываемая Международная классификация болезней 11-го пересмотра также в значительной степени находится под влиянием DSM-5, принятого в 2013 г. на очередном съезде Американской психиатрической ассоциации.

[1] Диагностические критерии шизофрении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра будут представлены в разделе, посвященном клиническим проявлениям заболевания.

Этой, последней версии американской классификации предшествовали шесть более ранних версий DSM (DSM-I, 1952 г.; DSM-II, 1968 г.; DSM-III, 1980 г.; DSM-III-R, 1987 г.; DSM-IV 1994 г. и DSM-IV-TM, 2000 г.). Во всех случаях в их основе лежали три основных источника: положения о снижении волевых побуждений, хроническом течении и неблагоприятном исходе Э. Крепелина в сочетании с рассмотрением в качестве ключевых расстройств «расщепления» психических процессов и негативной симптоматики Е. Блейлера, а также присущих больным проявлений «искажения реальности» или позитивной симптоматики К. Шнайдера. Однако в разное время каждому из трех подходов придавалось различное значение. Так, в DSM-I и DSM-II основное внимание уделялось негативной симптоматике и нарушениям межличностных отношений. С целью в большей степени унифицировать диагностику в DSM-III были введены операциональные критерии[1], позволившие сузить диагностические требования до наличия хронического течения и неблагоприятного исхода заболевания при придании особого статуса симптомам первого ранга К. Шнайдера. В дальнейших версиях DSM эта тенденция претерпела развитие с еще большим повышением значимости последних, причем симптоматика оценивалась без учета ее динамики как в рамках текущего приступа, так и всего заболевания в целом. Кроме того, проявления расстройств, не отнесенных согласно данной классификации к диагностическим критериям шизофрении, но с высокой частотой встречающихся у этих больных (аффективные, псевдоневротические и др.), рассматривались как коморбидные по отношению к «основному» заболеванию, что также способствовало пониманию процесса диагностики как выявлению набора определенных симптомов, не объединенных в целостную клиническую картину.

Разработчики DSM-5, декларируя атеоретичность предложенной классификации, придерживались консервативного подхода, в еще большей степени усилив указанные выше тенденции: удалено деление на формы шизофрении, что обосновывалось высокой частотой диагностики параноидной шизофрении и относительно редкой встре-

[1] Операциональные критерии — в данном контексте имеются в виду критерии диагностики, доступные эмпирическому наблюдению и измерению и представленные в виде количественных взаимосвязей. Используются для указания на явление, не доступное для прямого наблюдения и измерения (подразумевается собственно патологический процесс), что, таким образом, отличает данный подход от теоретического и концептуального рассмотрения изучаемого заболевания с попыткой выделения первичного «основного расстройства».

чаемостью других форм. В качестве диагностических критериев предлагается ряд признаков: 1) бред, 2) галлюцинации, 3) дезорганизация речи (например, соскальзывание или инкогеренция), 4) в выраженной степени дезорганизованное или кататоническое поведение, 5) негативная симптоматика. Для постановки диагноза шизофрении необходимо наличие не менее двух из перечисленных выше диагностических критериев, причем в обязательном порядке должны присутствовать либо бред, либо галлюцинации, либо дезорганизация речи. В отличие от DSM-IV, в DSM-5 исключение не делается для «нелепого» содержания бреда, комментирующих галлюцинаций и диалога «голосов» — во всех этих случаях для постановки требуется наличие второго признака (в DSM-IV достаточно только одного).

Признак «в выраженной степени дезорганизованное или кататоническое поведение» занимает несколько особое положение: кататония, являясь согласно DSM-5 одним из возможных проявлений шизофрении, в то же время выделена в отдельную диагностическую рубрику, размещенную в этом же разделе («Шизофренический спектр и другие психотические расстройства»). При этом кататония не рассматривается как независимый класс болезней, являясь вторичным состоянием, которое может наблюдаться при различных психических и соматических болезнях (например, при церебральном дефиците фолатов, редких аутоиммунных и паранеопластических заболеваниях). При психических болезнях в DSM-5 наличие кататонической симптоматики допускается при расстройствах шизофренического спектра (помимо шизофрении, приводятся еще четыре диагноза: кратковременное психотическое расстройство, шизофрениформное психотическое расстройство, шизоаффективное расстройство, психотическое расстройство, обусловленное злоупотреблением психоактивных веществ), а также при заболеваниях из других рубрик — нарушениях нейроразвития, биполярном или депрессивном расстройстве. Данный диагноз устанавливается при наличии 3 из 12 «психомоторных» нарушений (ступор, каталепсия, восковая гибкость, мутизм, негативизм, застывание, манерность, стереотипии, возбуждение, гримасничанье, эхолалия, эхопраксия). При наличии кататонической симптоматики она дополнительно кодируется как коморбидная (например, «кататония, связанная с шизофрениформным расстройством», «кататония, связанная с шизофренией» или «кататония, связанная с шизоаффективным расстройством» и т.п.).

Следует также отметить, что в DSM-5 осуществлено «уточнение» определения негативной симптоматики, к которой в первую очередь отнесено снижение волевых побуждений и эмоциональной выразительности[1] (последнее признано в большей степени соответствующим имеющимся нарушениям по сравнению с «уплощением аффекта», присутствующим в DSM-IV). При этом другая негативная симптоматика (в тексте DSM-5 перечисляются оскудение речи, ангедония и обеднение социальных контактов), хотя и приводится в общей части данного раздела, однако отсутствует среди критериев диагностики шизофрении. Разработчики DSM-5 исходили из положения о том, что «уменьшение эмоциональной выразительности» (уплощенный аффект/уменьшение выразительности) и «снижение волевых побуждений» (снижение волевых побуждений/обеднение социальных контактов/ангедония) фактически представляют собой две различные дименсии[2], хотя и высоко коррелирующие друг с другом, но имеющие «дифференцируемую предиктивность» в отношении клинической картины заболевания, его функциональных исходов, когнитивного и эмоционального дефицита, а также нейробиологических нарушений.

Симптоматика, соответствующая диагностическим критериям шизофрении (активная фаза), должна присутствовать значительную часть времени на протяжении 1 мес (допускается более короткий срок в случае успешной терапии), а проявления заболевания в целом должны сохраняться не менее 6 мес (в продромальный или резидуальный период может отмечаться только негативная симптоматика либо другие симптомы, но выраженные в «мягкой» форме). Кроме того, большую часть времени после дебюта заболевания должна наблюдаться социально-трудовая дезадаптация (в трудовой сфере, межличностных отношениях, самообслуживании) по сравнению с доболезненным уровнем (если дебют заболевания случился в детском или подростковом возрасте, снижение оценивается по сравнению с ожидаемыми показателями в интерперсональной, академической либо трудовой сфере).

---

[1] Под эмоциональной выразительностью разработчиками DSM-5 понимаются лицевая экспрессия, глазной контакт, интонация и движения, которые обычно «расставляют» эмоциональные акценты в речи.

[2] В основе дименсиональной модели диагностики лежит положение о независимости ряда измеряемых клинических групп признаков — «величин» («дименсий»), выделенных с помощью математического анализа; в противоположность этому при категориальном подходе анализ осуществляется на основе выделения наиболее общих свойств и связей различных проявлений заболевания — клинико-психопатологический анализ.

Попытка рассмотрения заболевания в динамическом аспекте в DSM-5 не затрагивает закономерности развития болезни, ограничиваясь предложенной «стадийной моделью», носящей в значительной степени формальный характер, констатирующей число приступов (первый или повторный), а также этап обострения или ремиссии с указанием качества последней: 1) первый эпизод, текущее острое состояние; 2) первый эпизод, частичная ремиссия; 3) первый эпизод, полная ремиссия; 4) повторный эпизод (как минимум, второй), текущее острое состояние; 5) повторный эпизод, частичная ремиссия; 6) повторный эпизод, полная ремиссия; 7) непрерывное течение; 8) без дополнительных уточнений.

Тяжесть расстройств оценивается применительно к «специфической» симптоматике (бред, галлюцинации, дезорганизация речи, дезорганизованное поведение, негативная симптоматика), а также к когнитивным нарушениям, депрессии и мании по 5-балльной шкале от 0 до 4, где 0 — отсутствие проявлений, 4 — их значительная выраженность (приводится описание опорных признаков диагностики, на основе которых выносится заключение о выраженности соответствующих нарушений). Всего выделено восемь перечисленных выше дименсий, причем наличие депрессии и мании допускается только в течение короткого периода времени по сравнению с психотической симптоматикой (в ином случае это противоречит предполагаемому диагнозу из группы шизофренического спектра, за исключением шизоаффективного расстройства).

Таким образом, современная диагностика шизофрении характеризуется отчетливым формально количественным подходом: для постановки диагноза необходимо наличие в течение продолжительного времени определенного количества специфичных признаков (причем 3 из 8 наблюдаемых у больных дименсий — депрессивные расстройства, маниакальная симптоматика и когнитивный дефицит, который многими исследователями рассматривается как «ключевое» расстройство при шизофрении, являются факультативными и их наличие или отсутствие ничего не добавляет к диагностике). Изменение этих количественных показателей (даже при идентичной симптоматике) приводит к изменению диагноза («мягкое психотическое расстройство» — кратковременное психотическое расстройство — шизофрениформное психотическое расстройство — шизофрения).

В целом в DSM-5 происходит дальнейшее ограничение возможности постановки диагноза шизофрении. Данный, бывший ранее «ключевым» диагноз не вынесен в название рубрики. Более того, в последние годы

все чаще раздаются голоса в поддержку «деконструкции» шизофрении, ее все большему сужению за счет признания только наиболее тяжелых, практически злокачественных форм (так, в DSM-5 бредовые варианты дисморфофобической и обсессивно-компульсивной симптоматики выведены из раздела «Шизофренический спектр и другие психотические расстройства», поскольку данные состояния рассматриваются как психотическое утяжеление соответствующих заболеваний). Персистирующие слуховые галлюцинации, существующие вне другой психотической симптоматики, также выделены отдельно в рамках подраздела «Другие уточненные психотические расстройства и расстройства шизофренического спектра». Присутствует и диагноз «мягкий психотический синдром», в рамках которого отмечается субпсихотическая симптоматика, по своей тяжести и длительности не достигающая уровня развернутого психоза, соответствующего критериям, описанным выше.

Более того, подвергается критике само название «шизофрения» как чрезмерно стигматизирующее пациентов. В качестве нового наименования, в частности, предлагается «salience dysregulation syndrome» (Van Os J., 2009) — синдром нарушения различения (приоритезации) стимулов (с выделением трех вариантов: с преобладанием 1) аффективных расстройств, 2) признаков нарушения развития — негативной симптоматики и когнитивных расстройств или 3) галлюцинаторно-бредовой симптоматики и симптомов дезорганизации). В этих случаях основой развития психоза считается нарушение восприятия значимых признаков, а именно способности иерархизировать воспринимаемые стимулы с инвертированием их значимости (придание неадекватно завышенного значения обстоятельствам, таковыми не являющимися), в основе чего, как предполагается, лежит дофаминовая дизрегуляция (Kapur S., 2003).

Неудовлетворенность существующими возможностями диагностики шизофрении на основе клинико-психопатологических критериев способствует попыткам выделения биологических маркеров психозов. В частности, одной из стратегических целей Национального института психического здоровья Соединенных Штатов Америки (National Institute of Mental Health —NIMH) является разработка «новых подходов к классификации психических расстройств, основываясь на поведенческих дименсиях и нейробиологических показателях», в результате чего, в частности, возник исследовательский проект по изучению доменных критериев психозов [Research Domain Criteria Project (RDoC)].

Задачей данного проекта является получение массива научных данных, которые могли бы в будущем позволить построить психиатрическую диагностику на основе данных нейронаук и наук о поведении, в отличие от описательной феноменологии, принятой в современных классификациях DSM и Международной классификации болезней. В 2009 г. была создана рабочая группа, которая выделила пять основных доменов:

- систему негативной валентности (систему, ответственную за реакцию на негативные ситуации — страх, тревога, утрата);
- систему позитивной валентности (систему, ответственную за реакцию на положительно окрашенные ситуации — вознаграждаемый поиск, завершающее поведение, вознаграждаемое обучение);
- когнитивнаяую систему (внимание, перцепция, память, язык, когнитивный контроль);
- систему социальных процессов (так называемая социальная когниция: вовлеченность; социальные коммуникации, в том числе восприятие эмоционального выражения лиц, лицевая экспрессия, невербальные коммуникации; восприятие и понимание себя; восприятие и понимание других);
- систему активности/регуляторную систему (систему чувствительности организма к внутренним и внешним стимулам, поддержание соответствующей гомеостатической регуляции, циркадные ритмы, сон/пробуждение).

На этой основе была построена соответствующая матрица, 7 столбцов которой отражают различные направления исследований (гены, молекулы, клетки, нейросети, физиология, поведение, самоотчеты). Таким образом, осуществляется интеграция нейробиологических исследований и исследований, выполненных на основе подходов наук о поведении. В контексте темы данного руководства следует отметить, что авторы фактически отказались от рассмотрения шизофрении как самостоятельной нозологической единицы и предлагают изучать группу психозов в целом, рассчитывая определить различные их варианты на основе полученных результатов.

Принципиальным положением является отличие RDoC от традиционных исследований, в которых сначала диагностируется психическое расстройство, а затем делается попытка определить патофизиологию этого заболевания. В противоположность этому исследования, выполненные в рамках RDoC, ставят следующие вопросы: «каково нормальное распределение тех или иных характеристик», «какая система центральной нервной системы (ЦНС) отвечает за эти функции»

и, наконец, «можем ли мы понять на уровне механизмов, какое "количество" дисфункции и дисрегуляции способствует сдвигу от нормы к патологии». Таким образом, психопатологическая симптоматика не отражена в данной матрице, однако делается попытка понять, каким образом нарушение регуляции различных систем приводит к клинико-психопатологическим проявлениям заболевания. В определенный момент RDoC инкорпорирует в исследование дименсиональный психопатологический подход, позволяя создать основу для дальнейшей работы над будущей классификацией, основанной на четко очерченных и измеряемых биомаркерах траектории заболевания (NIMH, стратегическая цель 2.2), а также внести вклад в попытку профилактики и лечение психических расстройств (NIMH, стратегическая цель 3).

К настоящему времени накоплен колоссальный фактологический материал, однако, к сожалению, каких-либо убедительных данных, позволяющих с высокой степенью надежности на основе биологических маркеров определять предрасположенность к психотическим расстройствам, диагностировать их особенности, тяжесть и прогноз, а также осуществлять индивидуализированную терапию, не получено. По-видимому, отчасти это связано с неоднородностью изучаемого клинического материала, когда различные варианты психозов (скорее всего, имеющие различные этиологические факторы, действующие однократно или перманентно и определяющие различный уровень и глубину поражения различных областей головного мозга) объединены в одну группу по формальным внешним признакам наличия психотической симптоматики, зачастую в значительной степени отличающейся у отдельных больных.

Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день для диагностики шизофрении в повседневной практике по-прежнему основное значение имеют клинические описания состояния пациентов. Однако приводимые в современных диагностических руководствах критерии, обнаруживая достаточную валидность и надежность и, таким образом, являясь пригодными для статистических целей (что изначально и декларировалось их разработчиками), не учитывают все многообразие клинических проявлений заболевания, что не может не сказываться на оценке статуса больного, его прогноза и выборе терапии. Детальный клинико-психопатологический анализ и в настоящее время остается основой диагностики и терапии шизофрении. Тем не менее дальнейшее развитие изучения данного заболевания, по-видимому, связано с дифференцированными клинико-биологическими исследованиями.

Эпидемиология

При оценке эпидемиологических данных следует иметь в виду, что на их результаты могут оказывать влияние особенности организации психиатрической помощи, ее развитие, методика оценки показателей (способ оценки распространенности заболевания: путем скрининга среди населения или по обращаемости за помощью), а также подходы к диагностике. Последнее может значительно различаться в зависимости от действующей классификации (и, таким образом, результаты, полученные в различные периоды времени, иногда с интервалом в несколько лет, могут быть несовпадающими), диагностических предпочтений и традиций, преобладающих в различных странах. Тем не менее приводимые сведения, основывающиеся на ряде крупных международных исследований с единообразным дизайном и относительно строгими критериями диагностики, позволяют представить эпидемиологию заболевания. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, отражающим положение дел в последней четверти XX в. (Sartorius N. et al., 1986; Jablensky A. et al., 1992), заболеваемость шизофренией[1] с использованием относительно «широких» критериев Международной классификации болезней 9-го пересмотра составляет 16–40 случаев на 100 тыс. населения в год. Более «узкие» критерии диагностики шизофрении позволяют определить заболеваемость в рамках 7–14 случаев на 100 тыс. населения (Wing J.K. et al., 1974). Анализ международных данных за период

[1] Заболеваемость — число новых больных, появившихся среди населения за определенный период времени (обычно за год). Следует отличать от количества впервые выявленных случаев заболевания — выявляемости, которая обычно меньше заболеваемости и отражет способность службы здравоохранения диагностировать всех заболевших, что в значительной степени связано с организацией медицинской (в данном случае психиатрической) помощи.

с 1965 по 2001 г. (55 исследований из 33 стран) выявил медиану заболеваемости[1] шизофренией на уровне 15,2 случая на 100 тыс. населения в год с 80% доверительным интервалом в пределах 8–43 на 100 тыс. населения[2] (McGrath J. et al., 2004). Причем этот показатель не обнаруживал существенных различий в зависимости от региона исследования или его экономических показателей (Saha S. et al., 2006).

Согласно имеющимся данным официальной отчетности, в Российской Федерации с 1973 г. на протяжении 15 лет число психически больных с впервые установленным диагнозом шизофрении составляло 20 на 100 тыс. населения, обнаруживая лишь небольшие колебания (Гурович И.Я. и соавт., 2000). В 1988 г. произошло заметное падение данного показателя до 16 случаев на 100 тыс. населения с последующим снижением, достигшим в 1991–1992 гг. 12 случаев на 100 тыс. населения, и увеличением до 18 случаев в 1996–1998 гг. Дальнейшая динамика обнаруживает неуклонное и нарастающее (на 28,5% за 10 лет) снижение числа лиц, впервые обратившихся за психиатрической помощью, которым был установлен диагноз шизофрении: 15,8 в 2003 г., 13,8 в 2008 г. и 11,3 в 2013 г. (Гурович И.Я. и соавт., 2007, 2012; Кекелидзе З.И., Казаковцев Б.А., 2015).

При этом выявление расстройств психотического спектра (включая состояния слабоумия) за этот период практически не изменилось, обнаруживая лишь небольшие колебания: 58,0; 62,3; 60,4; 61,5 (1998 г., 2003 г., 2008 г. и 2013 г. соответственно); некоторое отклонение от этой закономерности имело место в 2004–2006 гг., когда данный показатель вырос до 66,2–66,5 на 100 тыс. населения за счет увеличения количества больных с органическими психозами и/или слабоумием.

В целом регистрируемое в последние годы в Российской Федерации уменьшение количества больных с впервые выявленными психотическими состояниями в рамках шизофрении, по-видимому, связано не с собственно снижением заболеваемости, а с более строгими подходами к постановке данного диагноза. Другое объяснение может быть дано в рамках общего снижения обращаемости в психоневрологические диспансеры.

Показатель заболеваемости шизофренией может колебаться в зависимости от урбанизации и миграции. Например, более высокий уровень заболеваемости шизофренией среди городского населения в европейских и североамериканских странах может быть обусловлен

[1] Медиана (в статистике) — показатель, находящийся ровно в середине выборки, то есть половина из элементов выборки больше него, а другая половина меньше него.

[2] То есть 80% всех значений попадает в указанный выше интервал.

постепенным «дрейфом» заболевших во внутренние городские районы в связи с социально-экономическими факторами, однако также показана зависимость более высокого риска заболевания шизофренией от рождения и воспитания в городских условиях (Lewis G. et al., 1992; Mortensen P.B. et al., 1999; Kirkbride J.B. et al., 2006). При этом остается неясным, что именно является патогенным фактором [среди часто обсуждаемых — более высокий уровень употребления наркотиков, пренатальное и перинатальное здоровье, уровень социального стресса и социальной вовлеченности, бедность, миграционные процессы (заболеваемость выше для иммигрантов второго поколения по сравнению с иммигрантами первого поколения, для которых также ее значение превышает среднее для населения страны пребывания, особенно в случаях, когда в социальном окружении наблюдается низкая плотность лиц той же этнической принадлежности), загрязнение окружающей среды, инфекционные заболевания, недостаток витамина D] и каким образом он способствует развитию шизофрении.

Риск заболеть шизофренией в течение жизни составляет 0,3–2,0%, в среднем — 0,7% (Saha S. et al., 2005). Считается, что половые различия в этом отношении отсутствуют (Wyatt R.J. et al., 1988), хотя в ряде случаев указывается, что у мужчин риск заболеть шизофренией в течение жизни выше в 1,4 раза по сравнению с женщинами (Aleman A. et al., 2003; McGrath J.J. et al., 2004). Скорее всего, это объясняется более «строгими» критериями диагностики шизофрении, используемыми в последние годы, и, по-видимому, отражает половые различия в частоте встречаемости тех или иных диагностических категорий в рамках расстройств шизофренического спектра, которые ранее диагностировались как шизофрения.

В частности, в эпидемиологическом исследовании, осуществленном на базе одного из московских психоневрологических диспансеров, при использовании критериев Международной классификации болезней 9-го пересмотра заболеваемость шизофренией и расстройствами шизофренического спектра была примерно одинакова у мужчин и женщин: 48,9 и 51,1% соответственно (Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С., 2012). Манифест заболевания почти в половине случаев (47,8%) произошел до 30 лет (пик заболеваемости — 18–25 лет, 18,9%); еще в почти трети случаев (30,3%) заболевание дебютировало в возрасте 31–45 лет; и, наконец, в 21,9% наблюдений пациенты заболели в возрасте старше 45 лет.

Основываясь на медиане заболеваемости (15,2 случая на 100 тыс. населения в год), расчетная болезненность[1] в каждый данный момент

[1] Болезненность — общее число больных среди населения.

времени составляет 4,56 случая на 1000 населения (Tandon R. et al., 2008). Хотя результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в большем числе стран, различаются иногда в несколько раз, полученные данные близки к расчетным: медиана болезненности в каждый данный момент времени находится на уровне 3,3–4,6 на 1000 человек населения с 80% доверительным интервалом в пределах 1,3–12,1. Число зарегистрированных в Российской Федерации больных шизофренией обнаруживает медленное снижение (по сравнению с 2005 г. на 5,4%), составив в 2013 г. 342,79 на 100 тыс. населения (Кекелидзе З.И., Казаковцев Б.А., 2015), что соответствует приведенным выше средним показателям.

Число больных шизофренией, первично признанных инвалидами, в последние годы обнаруживает неуклонное снижение: с 13 763 человек (9,67 на 100 тыс. населения) в 2005 г. до 8741 (6,09 на 100 тыс. населения) в 2013 г., то есть более чем на треть. Однако общее число инвалидов вследствие шизофрении за этот период практически не изменилось, составляя в 2013 г. 246,95 на 100 тыс. населения (354 790 человек, что составляет лишь 34,1% всех инвалидов по психическому заболеванию) или 65,82% наблюдающихся в диспансере больных с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. При этом следует отметить, что реальный выход на инвалидность больных шизофренией значительно ниже — примерно 40% всех заболевших; более высокие показатели в психоневрологическом диспансере связаны с накоплением наиболее тяжелого контингента пациентов с данным диагнозом (Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С., 2012).

Таким образом, представление о шизофрении как о наиболее тяжелом психическом заболевании с фатально неблагоприятным прогнозом является определенным преувеличением. В частности, по данным упоминавшегося выше московского эпидемиологического исследования, в 29,2% случаев пациенты были сняты с диспансерного наблюдения вследствие выздоровления или стойкого улучшения состояния, включая 16,1% наблюдений единственного психотического приступа (Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С., 2012). Еще в 14,1% случаев больные продолжали наблюдаться в психоневрологических диспансерах, однако находились в длительной и стойкой многолетней ремиссии. Иными словами, у 43,3% пациентов отмечался относительно благоприятный прогноз заболевания. С другой стороны, примерно такое же количество больных (41,6%) имели группу инвалидности, что отражает тяжелое течение болезни с выраженным клинико-социальным снижением.

Этиология и патогенез

Генетические факторы. Широко известны факты семейного наследования шизофрении, хотя в большинстве случаев отягощенной наследственности по данному заболеванию выявить не удается. Риск развития шизофрении в общей популяции не превышает 1%, но в случаях заболевания родственников значительно возрастает, составляя у двоюродных братьев и сестер (дядек/теток) — 2%, племянников — 4%, внуков — 5%, полусиблингов — 3–8%, родителей — 6%, сиблингов — 9%, детей (если один из родителей болен шизофренией) — 7–13% (если оба — 27–46%), гетерозиготных близнецов — 17%, монозиготных близнецов — 41–65% (Cardno A.G., Gottesman I.I., 2000; Lichtenshtein P. et al., 2009; Gottesman I.I. et al., 2010).

В близнецовых исследованиях выявлено, что конкордантность по шизофрении в 3 раза выше у монозиготных по сравнению дизиготными близнецами (40–50% против 10–15%). В целом считается, что наследственность сама по себе и во взаимодействии с факторами окружающей среды определяет 80% предрасположенности к шизофрении.

При шизофрении описан ряд хромосомных нарушений, три из которых встречаются наиболее часто: делеция 22q11, сегментный обмен 1q42/11q14 и поражение Х-хромосомы. Полное картирование человеческого генома позволило более детально оценить сцепление специфических хромосомных сегментов с предрасположенностью к шизофрении. Анализ сцепления использует информацию, полученную в семьях больных шизофренией, когда, например, хромосомный сегмент встречается у больных родственников, но отсутствует у здоровых.

Проведение полногеномных скринингов позволило определить хромосомные области, связанные с риском

развития шизофрении. Однако общее количество генов в выделенных областях хромосом составляет примерно 4000 (около четверти всех известных генов), что говорит о недостаточной точности подобных работ.

Наряду с исследованиями, основанными на анализе сцепления, осуществляется изучение генетической связи (определение генов, ответственных за развитие шизофрении) — вместе они представляют собой два взаимодополняющих подхода. За последние годы был выделен ряд генов-кандидатов, и имеющиеся нейробиологические данные позволяют определить связь этих генов с патофизиологическими процессами, которые, как предполагается, имеют место у больных шизофренией. К таким генам, в частности, относят *NRG1* (нейрорегулин 1), *DTNBP1* (дисбендин), *DRD1-4* (дофаминовые рецепторы D1–D4), *DISC1* (нарушенный при шизофрении 1), *COMT* (катехол-О-метил-трансфераза), *GRM3* (метаботропный глутаматный рецептор). Однако даже для этих «многообещающих» генов отмечена отчетливая неспособность точно воспроизвести одни и те же маркеры и гаплотипы в разных исследованиях и недостаточное постоянство в вовлечении отдельных аллелей в «ответственность» за шизофрению. Таким образом, на сегодняшний день мы не можем с определенностью утверждать, что какая-либо модификация гена увеличивает риск развития шизофрении, хотя работа в этом отношении проводится весьма интенсивно и рассматривается как достаточно перспективная.

В настоящее время преобладающий взгляд на генетику шизофрении состоит в том, что это разнородное, полигенно-мультифакторное заболевание с множественными распространенными генетическими полиморфизмами, каждый из которых вносит небольшой вклад в подверженность заболеванию. Однако существуют и другие точки зрения, в частности рассматривающие шизофрению как высокогетерогенную генетическую сущность, обусловленную многочисленными высокопенетрантными и индивидуально очень редкими мутациями, которые могут быть специфичными в отдельных случаях или в отдельных семьях. Другая генетическая модель шизофрении состоит в том, что не вариабельность последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты, а наследственные изменения в экспрессии генов объясняют ее генетическую причину. Такие эпигенетические факторы оказывают влияние на геномные функции главным образом через метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты и реструктурирование гистонов хроматиновой структуры.

Фенотипическая гетерогенность шизофрении является еще одной причиной, по которой затруднительно определить ее генетическую базу. В связи с этим предлагается использование эндофенотипов для улучшения этиологической гомогенности выборки. Критерии определения эндофенотипов в психиатрии основаны на постулатах I.I. Gottesman и T.D. Gould: 1) эндофенотип популяционно связан с развитием заболевания; 2) эндофенотип наследуется; 3) эндофенотип не зависит от состояния субъекта (вне зависимости от активности болезненного процесса); 4) среди членов семьи заболевание и эндофенотип разделены (данный эндофенотип может выявляться и у здоровых членов семьи); 5) эндофенотип, обнаруживаемый у больного члена семьи, встречается у здоровых родственников чаще, чем в общей популяции (Gottesman I.I., Gould T.D., 2003). Наиболее часто рассматривают следующие эндофенотипы: нейрофизиологический, нейромоторный, нейрокогнитивный, нейроанатомический, неврологический (мягкие неврологические знаки) и личностный (шизотипия). Однако практически ни один из них в полной мере не отвечает представленным выше критериям. Их «генетическая база» зачастую оказывается комплексной, что заметно затрудняет изучение, а сами эндофенотипы могут существенно различаться при разных формах заболевания, особенно в случаях преобладания в клинической картине позитивной или негативной симптоматики. Тем не менее данное направление исследований считается чрезвычайно перспективным, выделяя из сложной конструкции заболевания более простые элементы, изучение которых позволяет постепенно продвигаться в направлении понимания его сущности.

Среди эндофенотипов шизофрении когнитивные эндофенотипы занимают существенное место. Например, Консорциум по изучению генетики шизофрении (Consortium on the Genetics of Schizophrenia) на основе проведенного анализа выделил 12 эндофенотипов шизофрении, причем 9 из них касаются когнитивного функционирования: внимание, вербальная память, рабочая память, мышление, память на лица, пространственная память, пространственный гнозис, сенсомоторные навыки, распознавание эмоций (Gur R.E. et al., 2007; Greenwood T.A., 2011, 2013). Кроме того, в качестве эндофенотипа шизофрении рассматривается вербальная беглость.

Средовые факторы. Кроме генетических факторов, значительная роль в развитии шизофрении отводится факторам окружающей среды — как биологическим, так и социальным. В частности, считается, что инфекционные заболевания и недостаточное питание матери

в I и в начале II триместра беременности связаны с увеличением вероятности развития шизофрении. Указывается также на возможное значение осложнений протекания беременности и родов (в частности, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного), среди которых наиболее часто называют гипоксию плода. Еще одним статистическим феноменом в отношении повышения вероятности развития шизофрении (на 5–10%) является месяц рождения: конец зимы — начало весны.

Среди инфекционных заболеваний чаще всего упоминаются грипп, краснуха, токсоплазмоз (Brown, 2010). В частности, известно, что заболевание будущей матери гриппом в первую половину беременности увеличивает риск развития шизофрении у ее ребенка в 3 раза (эти результаты подтверждены как эпидемиологическими, так и серологическими данными — выявлением соответствующих аутоантител). Кроме того, показано двукратное увеличение риска развития шизофрении в случаях высокого титра аутоантител к возбудителю токсоплазмоза — *T. gondii*. Еще одним патогенным агентом, который рассматривается в связи с заболеваемостью шизофренией, является вирус герпеса (*Herpes simples virus* и *Cytomegalovirus*). В частности, показано, что клинически диагностированные половые/репродуктивные инфекции увеличивают риск последующего развития шизофрении у детей в 5 раз.

Ряд других факторов (детская психологическая травма, черепно-мозговая травма, развод или смерть родителей, проблемы воспитания, инфекции) также предполагаются в качестве увеличивающих возможность заболевания, хотя доказательность их влияния остается не вполне убедительной. Роль миграции и урбанизации уже упоминалась выше. Считается, что употребление каннабиноидов повышает риск развития шизофрении. Задержка развития различных функций (например, речи) и преморбидные нарушения в период детского и подросткового возраста (когнитивные, проявляющиеся в плохой успеваемости при обучении, нерезко выраженные физические нарушения, «мягкие» неврологические знаки, шизотаксия, плохая социальная адаптация) также выделяются среди признаков, которые статистически чаще обнаруживаются у лиц, у которых в дальнейшем развивается заболевание. Однако ни один из перечисленных факторов не может быть рассмотрен как необходимое или достаточное условие для возникновения шизофрении. Единственное, что можно утверждать, это то, что как генетические, так и средовые факторы имеют существенное значение.

Нарушение обмена нейротрансмиттеров. Дофаминовая гипотеза шизофрении начала формироваться с 60 гг. XX в., и ее возникновение

было тесно связано с изучением механизмов действия нейролептиков и данными в отношении возможности вызывать психотические состояния при использовании агонистов дофамина, например амфетамина (Carlsson A., Lindqvist M., 1963; Randrup A., Munkvad I., 1972). Согласно этой гипотезе, развитие острого психотического приступа тесно связано с усилением дофаминовой нейротрансмиссии и гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов в мезолимбической системе головного мозга (область от вентрального отдела покрышки до лимбических структур, в частности вентральной части полосатого тела, добавочного ядра, гиппокампа и оливы). Наоборот, негативная симптоматика связана со снижением дофаминовой активности в мезокортикальной системе (расположена от вентральной области покрышки до коры — преимущественно лобной, височной и теменной)[1]. Это позволило ряду авторов (Crow T., 1980) выделить два варианта шизофрении: тип I — с преобладанием позитивных расстройств и гиперактивностью постсинаптических рецепторов дофаминергической системы и тип II — с преобладанием негативных расстройств и снижением функции дофаминергических структур.

С появлением атипичных антипсихотиков стало понятно, что нарушение обмена нейротрансмиттеров при шизофрении не ограничивается только дофаминергической системой, а действие современных препаратов является мультирецепторным. Таким образом, дофаминововая теория не может рассматриваться изолированно, а является существенным компонентом более широкой нейротрансмиттерной теории (Карлссон А., Лекрубьер И., 2003), учитывающей сопряженные нарушения в различных системах, в частности серотонинергической и ГАМК-эргической[2]. Особый интерес в последние годы вызывает глутаматергическая система мозга.

Глутаминовая кислота является возбуждающим медиатором в лимбической коре, участвует в передаче импульсов в переднюю поясную кору и дальше в лобный неоркортекс, обеспечивает работу систем регионарной и общемозговой обратной связи, поддерживая тонус нервной системы в целом, предположительно задействована в обеспечении процессов обучения. Глутаматергические пути кортико-стриато-таламических петель (кора — полосатое тело — бледный шар или сетчатая

[1] Мезолимбическая и мезокортикальная системы участвуют в поддержании внимания, выработке мотивации и формировании целенаправленного поведения.

[2] ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

часть субстанции нигра — таламус или вновь кора, замыкая «контур», что позволяет осуществлять общемозговую интеграцию функций) работают в независимых процессах, однако не являются полностью изолированными и имеют связи с другими структурами мозга, тем самым раскрывая «контур». Миндалина и гиппокамп связаны с вентральной частью *corpus striatum*, участвуя в подкреплении лимбических петель.

Поступающая в кору сенсорная информация регулируется расположенными в полосатом теле и посылающими отростки в таламус ингибирующими ГАМК-эргическими нервными клетками, которые выполняют роль информационного фильтра и предохраняют кору мозга от избыточной активации. Так как ГАМК-эргические нейроны управляются двумя антагонистическими системами (ингибирующей дофаминергической, восходящей из ствола мозга, и возбуждающей глутаматергической, нисходящей из коры), то увеличение выброса дофамина[1] и уменьшение выделения глутаминовой кислоты приводят к угнетению таламуса вследствие активации структур полосатого тела, что в конечном итоге может приводить к нарушению работы информационного фильтра и развитию психоза.

Широко обсуждается роль в патогенезе шизофрении мембранных нарушений клеточных структур. Данная гипотеза вызывает интерес в связи со значением клеточной мембраны в ряде важных процессов нейронального функционирования: рецепторной активности, работы ионных каналов и сигнальной трансдукции.

Воспалительная теория шизофрении основывается на наблюдении о повышении концентрации в плазме некоторых провоспалительных цитокинов, что может отражать ответ микроглии на различные патологические процессы в мозге. Чрезмерное количество свободных радикалов вследствие активации микроглии может приводить к нарушению нейрогенеза и патологии белого вещества мозга у больных шизофренией. Кроме того, определенное значение придается усилению оксидантного стресса, на что указывают снижение антиоксидантов и увеличение прооксидантных процессов. Показано, что описанные выше процессы в определенной степени взаимосвязаны, и это делает возможным разработку комплексной модели патофизиологических процессов при шизофрении.

[1] Активность дофаминовых нейронов ствола мозга, в свою очередь, регулируется глутаматергическими клетками, причем как непосредственно (активирующее действие), так и через вставные нейроны (ингибирующее действие). В норме оба эффекта уравновешены с небольшим преобладанием подавления.

Другим принципиальным подходом к пониманию патогенеза шизофрении является рассмотрение процессов, происходящих при данном заболевании, как следствие нарушения нормального созревания различных структур головного мозга. В основе модели раннего поражения лежат данные об отклонениях в нормальном нейрогенезе (нейрональной пролиферации, миграции, дифференциации и элиминации) во время внутриутробного и раннего постнатального периода, что приводит к патологии нейрональной инфраструктуры и дальнейшего созревания мозга, предрасполагающей к преморбидной дисфункции и развитию психопатологической симптоматики в подростковом и юношеском возрасте.

В противоположность этому модель позднего нарушения развития делает акцент на происходящих в подростковый период процессах синаптического/аксонального сокращения, нейронального апоптоза и/или миелинизации. Предполагается усиление кортико-лимбической глутаматергической активности вследствие уменьшения ингибирования ГАМК-эргическими интернейронами, что при персистировании на протяжении некоторого времени может привести к экситотоксическим нейрональным потерям, способствующим прогрессированию нейропатологии и функциональному снижению.

В объединенной модели придается значение как ранним, так и «поздним» процессам, ведущим к прогрессированию патологии. Имея в виду этиологию развития заболевания, выдвигается гипотеза, основанная на комбинированном влиянии генетических факторов и факторов окружающей среды, оказывающих двухэтапное действие. Генетический риск и ранние нарушения развития (первое негативное влияние) могут увеличивать чувствительность организма к повторным внешним патологическим воздействиям в период дальнейшего развития организма. Согласно другой — эпигенетической модели факторы окружающей среды оказывают влияние на экспрессию генов через изменения в метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты и структуре хроматина.

Структурно-функциональные нарушения ЦНС при шизофрении. В настоящее время накоплен большой материал, касающийся структурных изменений в различных отделах головного мозга при шизофрении. Описано более 50 областей головного мозга, в которых выявлена редукция мозговой ткани у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Наиболее часто изменения обнаруживаются в средней части левой височной доли и в верхней левой височной извилине.

Также достаточно частыми находками являются дефицит серого вещества в левой нижней лобной извилине, левой средней лобной извилине, правой верхней височной извилине, левой парагиппокампальной извилине. Однако в ряде работ выявлены отклонения от нормы и в других областях ЦНС: в целом можно констатировать, что нарушения с различной частотой обнаруживаются практически во всех отделах головного мозга — лобной, височной, теменной, затылочной долях с обеих сторон, мозжечке и подкорковых структурах. С другой стороны, почти в трети исследований не было выявлено уменьшения объема мозговой ткани в средней части левой височной доли, то есть в регионе, в котором большинством авторов был констатирован дефицит.

Кроме того, у больных шизофренией отмечается отрицательная динамика объема белого вещества, однако она была менее выражена по сравнению с редукцией серого вещества головного мозга. В частности, с помощью «традиционных» нейровизуализационных исследований (магнитно-резонансная томография) показано уменьшение объема и плотности белого вещества в височных и лобных отделах мозга (в ряде работ билатерально, в ряде — слева), в колене и стволе мозолистого тела с двух сторон, в передней ножке внутренней капсулы, правой передней спайке и хвостатом ядре, выявлены участки потери белого вещества в затылочной и теменной областях головного мозга. В то же время имеются сообщения о возможном увеличении объема белого вещества в отдельных структурах мозга, а некоторые исследователи не выявили отклонений по изучаемым параметрам.

С появлением нового метода исследования — диффузионно-тензорной томографии стало возможным изучение проводящих путей при шизофрении. Показано уменьшение фракционной анизотропии по сравнению со здоровым контролем в белом веществе префронтальной области, мозолистом теле, поясном, крючковидном и дугообразном пучках, средних ножках мозжечка.

Такое разнообразие топографии обнаруженных нарушений может быть связано с возрастом манифеста заболевания, имеющейся психопатологической симптоматикой, наличием коморбидных расстройств, тяжестью болезни, ее этапом и длительностью (первый эпизод или отдаленный период заболевания). К этому списку можно было бы добавить семейную отягощенность в отношении психических расстройств (генетические факторы), наличие и характеристику перинатальных вредностей, которые могут оказывать влияние на развитие болезни, присутствие психосоциальных стрессоров и ряд других (например,

употребление наркотиков). Фактически речь идет об особенностях и периоде воздействия различных патогенных влияний, которые могут приводить к поражению различных мозговых структур, что на доманифестном этапе проявляется «мягкой» неврологической симптоматикой, явлениями дизонтогенеза, когнитивными нарушениями (в том числе нарушениями социальной когниции и адаптации в социальной среде), а также различной преморбидной симптоматикой. Еще одним существенным в этом отношении моментом является разнообразие форм шизофрении, что позволяло еще в классических работах говорить о наличие «группы шизофрений» (Блейлер Е., 1911, 1920).

В целом показано, что общее уменьшение объема головного мозга больных шизофренией по сравнению со здоровыми составляет 3%, из которых 2% приходится на серое вещество. Высказываются предположения, что эти изменения возникают еще преморбидно, возможно даже в пренатальном периоде. Однако, не исключая возможности внутриутробного поражения ЦНС, современные данные скорее указывают на то, что происходящие изменения объема мозговой ткани происходят в более позднем возрасте, в частности после заращения черепных швов, то есть после 5–6 лет. Лонгитудинальные нейровизуализационные исследования демонстрируют, что изменения объема головного мозга выявляются на протяжении всего периода заболевания: продолжающееся уменьшение мозговой ткани и увеличение боковых желудочков выявляется и после 20-летнего стажа заболевания, не ограничиваясь ранним этапом болезни.

Всего мозговые потери пациентов составляют в среднем несколько десятых процентов в год, что примерно в 2 раза больше по сравнению со здоровым контролем (Hulshoff Pol H.E., Kahn R., 2008; Van Haren N.E. et al., 2008). При этом, по данным авторов, в первые 5 лет болезни уменьшение объема достигает 1,5% (в среднем 0,3% в год по сравнению со здоровыми — 0,15% в год), а еще 1,5% утрачивается в последующие 15 лет (потери мозговой ткани у больных шизофренией за 20-летний период составляют 69 мл по сравнению с уменьшением ее в норме — 34,5 мл). Следует отметить, что эти данные соответствуют результатам, полученным при посмертных исследованиях мозга больных шизофренией: в среднем уменьшение его массы по сравнению со здоровыми составляло 38 г (результаты анализа 761 наблюдения, представленного в 6 исследованиях), а в пересчете на 20-летний период — 36,6 г (Hulshoff Pol H.E., Kahn R., 2008).

Таким образом, наиболее выраженные потери мозговой ткани случаются в начале болезни, но не ограничиваются этим периодом, продолжаясь с меньшей интенсивностью на всем ее протяжении. Эти изменения в сером веществе наиболее выражены в лобной и височной долях мозга. Кроме того, прогрессирующее снижение плотности выявлено в подкорковых ядрах. При этом в тех областях головного мозга, в которых обнаруживается наиболее выраженный дефицит мозговой ткани при шизофрении, происходит и более заметная динамика этих изменений, то есть уменьшение серого вещества головного мозга накапливается. Это касается, по крайней мере, первых 20 лет болезни. После 45 лет уменьшение объема мозга у больных шизофренией и здоровых, по-видимому, идет одинаковыми темпами (van Haren N.E. et al., 2008).

Динамика изменений, происходящих с белым веществом, не столь однозначна. В частности, имеются данные, что прогрессирующая потеря серого вещества у больных шизофренией в первые годы заболевания сопровождается прогрессирующим же увеличением объема белого вещества. Однако большинство исследований указывает на недостаточность белого вещества уже на этапе первого психотического эпизода и ее нарастание в течение начального периода болезни, хотя и выявляемого не во всех работах. При этом следует отметить, что, по-видимому, существует связь между изменениями, происходящими в сером и белом веществе головного мозга, в частности между уменьшением белого вещества в префронтальной области и редукцией серого вещества в височной доле.

При этом, если процесс, лежащий в основе потери в процессе развития организма серого вещества точно не известен (предполагается, что это может быть связано с синаптическим сокращением и/или уменьшением размеров клеток), то увеличение белого вещества мозга, отмечаемое в первые 4–5 десятилетий жизни (максимальный объем достигается к 44 годам в лобной доле и к 47 годам — в височной, снижаясь в последующем), обусловлен миелинизацией и ростом аксонов. Причем эти два происходящих в определенные периоды развития явления (уменьшение серого вещества и увеличение белого) рассматриваются как взаимосвязанные.

Следует отметить, что определенные структурные изменения у больных имеются, по-видимому, еще в преморбиде. Более того, определенные изменения определяются у здоровых родственников пациентов. Так, у сиблингов больных, страдающих шизофренией, выявлено уменьшение объема серого вещества, таламуса и гиппокампа.

Таким образом, представляется вероятным, что определенные структурные особенности головного мозга обнаруживаются у пациентов еще до манифестации шизофрении в преморбидном и инициальном периодах заболевания, являясь как проявлением генетических факторов, так и следствием средовых (биологических и социальных) влияний. Отмечаемое разнообразие морфологических изменений, выявляемых как на этом этапе, так и в период активного течения болезни, объясняется, по-видимому, особенностями существующих негативных воздействий и моментом в развитии организма, когда они проявляются. Прогрессирующая редукция серого вещества головного мозга, превышающая таковую у здоровых и особенно выраженная в первые годы болезни, сохраняется, хотя и в несколько меньшей степени, на всем ее протяжении или как минимум в течение 20-летнего периода. Динамика изменений белого вещества носит более сложный и неоднозначный характер. В целом по мере развития заболевания регистрируется уменьшения объема и плотности белого вещества. Однако имеются данные, что в некоторые периоды отмечается увеличение белого вещества в отдельных структурах мозга. При этом высказывается предположение, что выявляемые изменения в белом веществе головного мозга в большей степени связаны с наследственностью, а редукция серого вещества обусловлена средовыми влияниями.

Предполагаемая ведущая роль в патогенезе шизофрении проводящих путей головного мозга лежит в основе ряда гипотез. Собственно говоря, предположение, что развитие шизофрении не столько связано с локальным поражением того или иного отдела головного мозга, сколько является результатом их патологического взаимодействия, имеет давнюю историю. Еще Карл Вернике указывал, что причиной психоза является анатомический разрыв проводящих путей (*sejunction*) (Wernicke C., 1906), Е. Блейлер (1920) говорил о схизисе (расщеплении) с психопатологических позиций, имея в виду скорее функциональные нарушения.

Эти блестящие идеи получили подтверждение в конце XX в. с появлением методов нейровизуализации. В 1988 г. N.D. Volkow и соавт. продемонстрировали, что нарушение нейросетей головного мозга является характерной особенностью, выявляемой у больных шизофренией. В дальнейшем появилось значительное число работ, в которых показано нарушение связей в лобно-височных, лобно-теменных, кортико-таламических, межполушарных и кортико-мозжечковых петлях.

Одной из возможных причин подобной рассогласованности является нарушение миелинизации аксонов. Следует отметить, что первые

прямые доказательства нарушений миелинизации при шизофрении были получены российскими авторами (Uranova N.A. et al., 1996, 2001). В дальнейшем эти результаты получили подтверждение в других работах. В частности, в посмертных исследованиях было выявлено заметное (на 5,8%) уменьшение числа миелинизированных нервных волокон у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Данные результаты чрезвычайно важны, поскольку говорят не только об уменьшении количества аксонов и, как следствие, сокращении числа нервных импульсов, соответственно количества передаваемой информации, но и о замедлении скорости ее передачи вследствие «потерь» через «незащищенную» мембрану. При этом вопрос о том, являются эти процессы первичными или представляют собой эпифеномен, остается открытым.

Кроме того, ряд авторов подчеркивают, что разобщение различных отделов головного мозга является не просто недостатком связи, а искажением их функционального взаимодействия (Stephan K.A. et al., 2009). Помимо представленного выше объяснения такого искажения анатомическими причинами, высказывается предположение о возможном повреждении синаптической пластичности (способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности, лежащая в основе многих когнитивных процессов). При этом необходимо отметить, что описанные явления (связанные с белым веществом анатомические проблемы и нарушение синаптической пластичности) не только не противоречат друг другу, а наоборот, возможно, взаимосвязаны и сосуществуют. Тем не менее ряд авторов придают последнему фактору решающее значение (Stephan K.A. et al., 2006, 2009). В рамках данной концепции центральным патологическим механизмом в развитии шизофрении является аберрация синаптической пластичности вследствие нарушения модуляции N-метил-D-аспартат рецепторов. Вследствие этого, по мнению авторов, происходит сбой в формировании эфферентных копий[1] или так называемых упреждающих разрядов (corollary discharge), что приводит к рассогласованию ожидания и результата действия, выражающемуся в различной психопатологической симптоматике, содержанием которой является несоответствие субъективных представлений и образов реально существующим обстоятельствам и объектам. При этом

[1] Эфферентная копия — это предсказание сенсорных сигналов, которые должны произойти в результате действия. Таким образом, сенсорная информация оценивается не сама по себе, а в сравнении с ожиданием.

разнообразие клинических проявлений зависит от области головного мозга, в которой отмечается нарушение. Не вдаваясь в обсуждение данного объяснения возникновения психопатологических расстройств, представляется важным постулирование нарушения процесса перцепции (в данном случае на уровне формирования эфферентной копии) как ключевого механизма в развитии заболевания.

Таким образом, речь идет об обобщении информации, поступающей из различных источников (зрительных, слуховых, вестибулярных, соматосенсорных и пр.), и формировании интегративного образа. Нарушение данного процесса может приводить к искажению результата, неверному восприятию сложных, многозначных, требующих комплексного анализа объектов и формированию на этой основе неадекватного ответа. Кроме когнитивных расстройств, ряд авторов (Frith C.D. et al., 2000; Wible C.G. et al., 2009) объясняют с помощью подобного механизма (нарушение осознания действия) возникновение и продуктивной психопатологической симптоматики, в частности проявлений синдрома психического автоматизма.

В последнее время большое внимание уделяется системе так называемых зеркальных нейронов[1] (топографически они локализуются в лобно-теменной области и верхней височной борозде), открытых более 20 лет назад G. Rizzolatti и соавт. (1996), и, как предполагается, отвечающей за понимание действий и намерений других, а также получение новых навыков путем имитации; не исключается, что эти структуры могут быть задействованы в построении идеаторной модели происходящих событий. Указывается, что нарушение функционирования данной системы может способствовать развитию ряда когнитивных нарушений, характерных для шизофрении.

Выявляемая структурно-функциональная патология головного мозга отражается в многочисленных клинических проявлениях, не считающихся диагностическими критериями шизофрении, однако, несомненно, связанных с ее патогенезом: мягких неврологических знаках (рассеянная неврологическая симптоматика, нарушения при выполнении координаторных проб, сложных двигательных заданий, сенсорно-моторных задач), особенностях обонятельной функции, болевой чувствительности.

В частности, расстройства обонятельной функции выявляются не только у больных шизофренией, но и у лиц из группы высокого риска

[1] Нейроны, которые возбуждаются как при выполнении определенного действия, так и при наблюдении за выполнением этого действия другим существом.

ее развития, а также, хотя и менее отчетливо, у родственников пациентов. В наибольшей степени это касается памяти на запахи и их идентификации, несколько в меньшей — определения их пороговых концентраций, дифференцирования и чувства обонятельного удовольствия, причем показатель идентификации запахов предлагается в качестве генетического маркера предрасположенности к шизофрении.

Таким образом, одним из основных патофизиологических механизмов развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра, возможно, является структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга. На феноменологическом уровне эти нарушения проявляются в виде расстройств комплексного восприятия окружающей обстановки, начиная от элементарных обстоятельств (например, снижение реакции на боль у больных шизофренией) и вплоть до сложного синтетического анализа социального контекста (эмоций окружающих людей, оценки их поведения и пр.).

Клинические проявления и течение шизофрении

Клинические формы заболевания

Клинические проявления шизофрении чрезвычайно разнообразны, что позволяет выделять ряд форм заболевания и вариантов его течения, объединенных характерными особенностями, структурой и стереотипом развития симптоматики, отличающих их друг от друга, несмотря на имеющееся иногда сходство отдельных деталей психического состояния.

Для **параноидной формы** при ее типичном развитии характерен длительный, зачастую многолетний (от 5–6 до 20 лет) начальный период болезни (случаи «острой» манифестации встречаются значительно реже). Его проявления полиморфны, имеют «окраску» возрастного периода в котором они возникли, и в части случаев не специфичны для шизофрении, однако отдельные детали клинических проявлений уже на этом этапе могут указывать на вероятную дальнейшую динамику симптоматики. В частности, достаточно характерны (псевдо)невротические расстройства [по данным А.Е. Личко (1989), данная симптоматика наблюдается в 23% случаев дебюта прогредиентной шизофрении]. Наиболее часто встречаются обсессивно-фобический и дисморфоманический синдромы: риск их трансформации составляет 42 и 61% соответственно.

Навязчивости в этих случаях носят отвлеченный характер и мало соотносятся с аффективной симптоматикой, не обнаруживая заметной динамики в зависимости от колебаний последней. Отмечается их монотонность, инертность,

значительная выраженность компонента принуждения, быстрое обрастание нелепыми ритуалами, с течением времени выступающими на первый план, теряющими связь с обсессиями и приобретающими, таким образом, самостоятельное значение. Преобладает дезавтоматизация мышления с ощущением чуждости его процессов, однако без явлений «сделанности». При усилении расстройств поток навязчивых мыслей приближается к ментизму и сопровождается выраженной тревогой, страхом «потерять контроль над собой», сойти с ума, носящими порой мучительный характер и подталкивающими к совершению суицидальных действий. Отвлеченные навязчивости приобретают характер бесплодного мудрствования, содержание которого нередко носит необычные или фантастические черты со слабовыраженным компонентом борьбы и критикой к ним.

Особенностями развивающейся фобической симптоматики также являются необычность, нелепость и аутистический характер страхов при отсутствии понимания болезненности данных переживаний и попыток преодолеть их. Фобии постепенно лишаются эмоционального компонента при преобладании идеаторного. Защитные действия в этих случаях приобретают характер ритуалов и нередко имеют вычурные, необычные проявления, мало связанные с тематикой фобий. Пациенты перестают скрывать свои защитные действия, маскировать их от посторонних, стремясь к их выполнению любой ценой и озлобляясь при попытках помешать им. Более того, ближайшее окружение вовлекается в выполнение ритуалов, близких заставляют выполнять соответствующие «защитные» действия, с агрессией при отказе от этого. Ритуалы могут выполняться часами до полного изнеможения. Нередко навязчивые мысли сопровождаются яркой визуализацией представлений, по выраженности проявлений, насильственности и невозможности управлять данным процессом, носящих чуждый для пациента характер, приближающихся к псевдогаллюцинациям (переходные психопатологические феномены).

Довольно часто может наблюдаться ипохондрическая симптоматика. При этом ипохондрические переживания нередко носят отвлеченный вычурный характер, мало связанный с имеющимися телесными ощущениями. Имеется стойкая убежденность в наличии тяжелого заболевания, приводящего к нарушению функций организма, «отравляющего» его, «подрывающего силы», «уничтожающего энергетику» и негативно влияющего на способность «адекватно» мыслить. Предъявляемые соматические жалобы носят умозрительный характер, со-

провождаясь необычными телесными ощущениями и трактовками их происхождения и последствий. В других случаях, наоборот, имеют характер чрезвычайно ярких сенестопатий — вычурных и нелепых телесных ощущений, нередко сочетающихся с выраженной тревогой и бурными вегетативными реакциями. Зачастую ипохондрическая симптоматика сопровождается особым поведением, направленным, по мнению пациента, на коррекцию имеющихся нарушений или предотвращение «неблагоприятных» последствий заболевания: особые диеты, гимнастика, режим (например, ограничение прогулок только вечерним временем, после захода солнца, чтобы избежать инсоляции). В качестве неблагоприятных прогностических признаков выделяют появление стойких, в значительной степени лишенных чувственного компонента интерпретативных идей отношения: «люди на меня смотрят, смеются», причем данное ощущение не столько исходит из иллюзорного восприятия поведения и действий окружающих, сколько носит характер отвлеченного первичного знания, изначальной уверенности, являясь плодом идеаторной разработки переживаний. Также неблагоприятным показателем при ипохондрических переживаниях является появление недоброжелательного, иногда даже враждебного отношения к родителям с обвинением их в своих «бедах», болезнях («зачем ты меня такого больного родила», «я страдаю из-за плохой наследственности»).

Сходным образом проявляется дисморфоманическая симптоматика, в структуре которой преобладает стойкая убежденность в наличии физического недостатка, носящая в значительной степени отвлеченный, мало связанный с реальностью характер («неправильно» растут волосы на руках, некрасивый пупок). Действительно существующие физические недостатки могут игнорироваться пациентом, а болезненные — доминировать в его сознании, являясь чрезвычайно монотонными и стойкими, поглощая все мысли и подчиняя жизнь выдумыванию различных способов скрыть свой «дефект». Например, девушка, убежденная в «уродливой» форме ушей, желая скрыть свой «недостаток», начала носить нелепые головные уборы, косынки, которые не снимала, находясь даже дома, чтобы не шокировать своим «уродством» окружающих; в ванной комнате она заставила родителей снять все зеркала, чтобы не видеть свое отражение. Молодой человек, считавший, что у него «патологически» маленький и искривленный половой член, отказывался в связи с этим даже разговаривать с девушками. Юноша, уверенный в том, что у него изо рта исходит крайне неприятный запах, постоянно носил медицинскую маску, в которой приходил даже на экзамены,

привлекая внимание окружающих и вызывая насмешки сокурсников, тематика которых, однако, не беспокоила его — он либо игнорировал их, либо трактовал как следствие ощущения окружающими его «вони».

При этом выделяют два варианта синдрома дисморфомании: экспансивный и сенситивный. В первом случае пациенты проявляют чрезвычайную активность, стеничность в исправлении воображаемого дефекта. Следует отметить, что паранойяльная настойчивость в попытках коррекции своего «недостатка» в этих случаях нередко является малопродуктивной, исчерпываясь многократными обращениями к врачам в поисках «квалифицированного» специалиста, способного «понять» существо имеющегося «дефекта» и «правильным» образом его исправить. Отказы осуществить требуемое вмешательство воспринимаются как стимул к дальнейшим поискам «своего» врача, которые иногда превращаются в стереотипные, лишенные продуктивного смысла действия, своего рода ритуалы, ограничивающиеся выхолощенными походами к многочисленным специалистам, посещение которых никогда не приносит удовлетворения.

Монотонность, ригидность подобных действий сопровождаются аналогичным поведением в кругу близких. Характерны многочасовые бесплодные разговоры (многократно повторяющие в одних и тех же выражениях однотипные высказывания и аргументы, по своей форме приближающиеся к «умственной жвачке») на тему физического недостатка с обвинением родных в нежелании помочь, иногда с физической агрессией и требованиями скорейшего, без учета внешних обстоятельств, принятия мер для его исправления (например, девушка, считавшая, что у нее уродливый нос, категорически настаивала на немедленном проведении корректирующей операции, несмотря на крайне стесненное финансовое положение семьи, жившей фактически на пенсию бабушки).

Сенситивный вариант дисморфомании характеризуется преобладанием идей отношения, не достигающих на этом этапе бредового уровня, однако в значительной степени меняющих поведение пациента (сужение контактов, замкнутый образ жизни с минимизацией общения с окружающими, нежеланием появляться в людных местах, конструирование различных способов замаскировать свой недостаток). В этих случаях более отчетливо выявляется третий компонент дисморфомании (наряду с уверенностью в наличии физического недостатка и идей отношения) — сниженный фон настроения, однако, как правило, лишенный яркости, аффективной насыщенности и в большей степени

проявляющийся монотонной подавленностью, апатией, снижением активности, продуктивности деятельности и интенции к ней; в большинстве случаев отсутствуют характерные для фазных аффективных колебаний витализация аффекта и суточная ритмика. Нередко отмечаются суицидальные мысли, носящие хронический характер и обусловленные не столько остротой собственно аффективной составляющей депрессии, сколько ее идеаторным компонентом, стойкой убежденностью в своей «неполноценности» с чувством отверженности, одиночества, враждебности окружающего и постоянной фиксацией, мысленной «зацикленности» на этих переживаниях.

К дисморформанической симптоматике может примыкать синдром анорексии. Патологическая убежденность в собственной полноте (возможно, реально существующей, но чаще мнимой) приводит к отказу от еды или резкому ограничению приема пищи с соблюдением специальных диет, нередко весьма необычных, а также выработкой особого режима, направленного на снижение массы тела (длительные многочасовые прогулки, чтобы «сжечь калории»; чрезвычайно ранний, практически среди ночи, подъем, чтобы успеть позавтракать за 12 ч до последнего, дневного приема пищи и т.п.). Иногда отказ от приема пищи объясняется пациентами не «чрезмерной» массой тела, а другими причинами (слишком полными, «торчащими» щеками; стремлением изменить контуры лица, придав ему «более умное выражение», исправить форму таза), связанными с голоданием лишь косвенно и отражающими особенности их мышления (логические искажения). В части случаев анорексия не связана с дисморфоманическими переживаниями и объяснить причину голодания пациент не может или приводит совершенно нелепые доводы.

Анорексия может сопровождаться приступами обжорства (булимия), завершающимися рвотой, от которой пациент получает удовольствие, что позволяет рассматривать стремление к вызыванию у себя рвоты как одну из форм нарушения влечений (вомитомания). Также характерны аффективные колебания обоих полюсов и идеи отношения. Особенностью гипоманиакальных состояний в этих случаях является их непродуктивный характер, незаразительность и в целом оторванность от повседневной ситуации, оставаясь лишь субъективным переживанием, лишенным сколько-нибудь отчетливого поведенческого компонента. Депрессии также тусклы, монотонны, лишены аффективной насыщенности и характеризуются отчетливыми апато-адинамическими проявлениями со снижением интересов и побуждений к деятельности.

Содержание идей отношения во многом зависит от ведущего аффекта (при достижении желаемой массы тела взгляды окружающих приобретают одобрительный характер). При этом нередко обнаруживаются нелепые трактовки иллюзорного восприятия поведения находящихся вокруг людей, отражающие своеобразие мышления пациентов. Как и при дисморфоманической симптоматике, характерно развитие крайне недоброжелательного отношения к родителям. Исподволь к близким нарастают отчужденность, холодность, постепенно перерастающие во враждебность и даже агрессивность, особенно в случаях, когда просьбы и требования родителей вступают в противоречие с выстроенной диетической системой.

Практически всегда отсутствует критика к своему поведению, которое воспринимается как единственно правильное, несмотря на серьезные нарушения физиологических функций, развивающиеся вследствие голодания и угрожающие здоровью пациента. Моноидея низкой массы тела доминирует в сознании пациента, вызывая выраженную тревогу при отклонении от выработанных требований и правил, но адекватное ситуации беспокойство не развивается при возникновении серьезных заболеваний (вплоть до развития кахексии) и выраженных изменений внешнего вида, иногда уродующих больных (облысение у молодых девушек, трофические изменения кожи, ногтей и т.п.). Для этих больных характерна грубая нечувствительность к логическим нестыковкам, противоречиям с искаженным восприятием собственного физического «Я».

Деперсонализационные расстройства у данной категории больных обычно встречаются в структуре другой симптоматики и отличаются вычурностью и абстрактностью переживаний с отчетливым ощущением отчуждения, дезавтоматизации физических и психических процессов, что некоторыми авторами рассматривалось как этап развития синдрома психического автоматизма (Меграбян А.А., 1962). Описана «чистая форма отчуждения» или «эссенциальная деперсонализация». При этом характерная для деперсонализации связь с длительно существующей депрессивной симптоматикой в данных случаях выражена значительно меньше. Более типичны ее развитие (сопровождающееся появлением дереализационных расстройств) на высоте спонтанно возникающей и мало внешне мотивированной тревоги и редукция при исчезновении последней. Переживания носят мучительный характер «потери себя», и иногда пациенты наносят себе самоповреждения, чтобы «убедиться в своем существовании».

Для начального периода развития параноидной шизофрении достаточно характерна нарастающая шизоидизация: усиливается замкнутость, отгороженность от окружающих, сужается круг общения, теряется интерес к происходящим вокруг событиям и, наоборот, особое значение приобретают увлечения, нередко весьма необычные или даже вычурные. В части случаев отмечаются крайняя стеничность в отношении своих увлечений и негативные, порой агрессивные реакции на попытки окружающих «помешать» им (в качестве помехи могут восприниматься не только прямые просьбы сократить интенсивность и время, посвящаемое увлечениям, но и обычные, повседневные действия, например «чрезмерно резкие», неожиданные для пациента движения окружающих, воспринимаемые как негативная реакция в его адрес или звон посуды на кухне, «создающий в квартире нерабочую обстановку»). При этом характерна низкая продуктивность связанной с хобби деятельности, как, впрочем, и всех других занятий, включая работу и учебу. Значительно снижается успеваемость, трудовые функции выполняются на крайне низком уровне и в медленном темпе, нередко пациенты «зависают», не имея возможности сдвинуться с места при выполнении заданий. Деятельность становится нецеленаправленной, нередко лишенной всякого смысла или приобретает непродуктивный характер (многочасовые бесцельные блуждания по городу, изображение абстрактных схем, коллекционирование ненадлежащих предметов).

В случаях развития заболевания у подростков характерно негативное, вплоть до ненависти, отношение к родителям, особенно к матери. Нарастает жестокость, наиболее выраженно проявляемая к близким, их страдания (как физические, так и психологические) доставляют удовольствие. При этом может отмечаться утрированная чувствительность к событиям, обычно не вызывающим ее (подросток со злобой бил бабушку и плакал, увидев сломанное дерево, объясняя, что «ему тоже больно»). Появляется страсть мучить животных: забивать камнями городских птиц, издеваться над кошками, убивать собак. Доставляет удовольствие просмотр сцен из фильмов с большим количеством крови, жестокостью, мучениями героев. Родственники находят в комнате у пациентов вырезки из газет, журналов с иллюстрациями, на которых дорисованы синяки, потеки крови, раны. Иногда таким же образом раскрашивают фотографии близких.

Нередко отмечается страсть к перемещениям: многочасовые прогулки по городу без какой-либо цели, поездки в одиночестве на велосипеде на многие десятки километров за город по формальным поводам

(молодой человек «хотел навестить бабушку», однако, побыв у нее не более 5 мин, тут же уехал, не смущаясь многочасовой обратной дорогой).

В целом преобладает праздный образ жизни с желанием уклониться от какого-либо труда, учебы, домашних обязанностей и наполненный бесплодными размышлениями, примитивными развлечениями и многочасовым пребыванием в сети Интернет, просмотром «новостей» на неожиданные темы (например, разведение и уход за домашними грызунами при отсутствии таковых у себя), наблюдением за сетевыми играми «экспертов» без попыток принять участие в них, иногда переписка с незнакомыми людьми по отвлеченным, мало имеющим отношение к жизни пациента темам и попыток познакомиться лично. Подобное препровождение времени не тяготит, наоборот, при попытках вовлечь в какую-либо продуктивную деятельность может развиваться малоконтролируемое возбуждение с вербальной или физической агрессией, направленной, правда, в большинстве случаев на окружающие предметы (пациенты бьют посуду, ломают предметы домашнего обихода, двери, бытовую технику); в части случаев, однако, возможна и прямая физическая агрессия, особенно в отношении женщин — мамы, бабушки или младших братьев или сестер.

Подобное поведение нередко расценивается как «дурное воспитание», распущенность, «плохой характер». Однако, в отличие от характерологических расстройств, в этих случаях отмечается типичная динамика описанных нарушений с постепенным нарастанием их стереотипизации, выхолощенности, потерей какой-либо продуктивной составляющей и превращением в серию обессмысленных формальных поведенческих актов. Все в большей степени нарастают замкнутость, эмоциональная холодность, погруженность в мир собственных, нередко лишенных связи с происходящими вокруг событиями переживаний с приданием им особой значимости и игнорированием реально существующих важных обстоятельств (материальные проблемы, болезнь близких родственников, необходимость ухода за ними).

Нарастающий эгоцентризм может сопровождаться нелепым фантазированием, выдумыванием совершенно невероятных историй, то с пугающим содержанием, то представляющих пациента в героическом плане. При этом складывается впечатление, что пациенты мало заинтересованы в правдоподобности своих рассказов: подобные фантазии нередко нелепы и, по сути, лишены стремления привлечь к себе внимание, заинтересовать окружающих и постепенно превращаются в бессмысленные стереотипные проявления, в ряде случаев уже на этом

этапе имеющие элемент непроизвольности с трудностями прервать их. Иногда фантазии носят эротический характер, чем зачастую и ограничивается сексуальность в поведении, как правило, не направленная на окружающих или приобретающая гротескный характер.

Обращают на себя внимание инфантилизация пациентов, поверхностность, незрелость их суждений и поступков, зависимость от ближайшего окружения, существующая наряду с негативным отношением к ним, невозможность справиться с обыденными, повседневными делами, обеспечить свой быт. Пациенты перестают следить за собой, интересоваться своей внешностью, иногда даже становятся неопрятными, игнорируя гигиенические мероприятия.

Фон настроения, как правило, снижен с преобладанием апатии, безразличия, потери интересов к окружающему и интенции к деятельности. Отчетливо проявляются ангедония и деперсонализационные расстройства с чувством собственной измененности, утраты «Я», «самости», невозможности «управлять психической жизнью». Могут возникать внезапные немотивированные приступы тревоги с ощущением надвигающейся опасности и транзиторными идеаторными нарушениями в виде ментизма, обрывов мыслей и страхом сойти с ума. Иногда эти переживания сопровождаются ощущением наличия «постороннего присутствия» (рядом находится кто-то посторонний, чужой).

Нередко пациенты совершают неожиданные для окружающих суицидальные попытки, причину которых они либо не могут объяснить, либо объяснения носят «странный» характер (так, проживающая самостоятельно молодая женщина сообщила, что «родители делали в своей квартире ремонт, и я им мешала»; молодой человек решил «проверить, как умирают»). Также маломотивированными могут быть совершаемые без отчетливой суицидальной цели акты самоагрессии (например, нанесение самопорезов «для красоты»). В других случаях самоповреждения преследуют цель наказать себя, однако, в отличие от типичной депрессивной симптоматики, идеи самообвинения нередко носят нелепый характер («в странах Африки много людей голодают, и я тоже должен пострадать») либо аутоагрессия возникает импульсивно, без сколько-нибудь значимого мотива.

Развивающаяся на начальном этапе болезни паранойяльная симптоматика характеризуется длительно сохраняющейся подозрительностью, настороженностью в плане действий и поступков окружающих. Их поведение рассматривается исключительно через призму недоброжелательного отношения к пациенту. Характерны трудности адаптации

в коллективе, неожиданные разрывы дружеских связей (иногда многолетних), частая смена мест работы, объясняемые предательством, завистью, интригами, «заговором».

Высказываются опасения быть избитыми, подвергнуться нападкам хулиганов, «агрессивно» настроенных групп подростков или просто «подозрительных личностей». Зачастую имеют место эпизоды иллюзорного восприятия речи окружающих, ее отнесение к себе, восприятие в недоброжелательном, агрессивном ключе. В то же время нередко недоброжелательность находящихся вокруг людей ощущается без сколько-нибудь чувственного компонента и в большей степени отражает внутреннюю убежденность во враждебности окружающей среды. В этих случаях пациенты либо стараются спрятаться, обойти «подозрительных» людей, избежав встречи с ними, либо, наоборот, пытаются выяснить отношения, вступают в пререкания, скандалят, затевают драки (последнее более характерно для мужчин, но иногда отмечается и у девушек-подростков или молодых женщин). С этим же могут быть связаны отказы пациента выходить на улицу, пользоваться общественным транспортом. Характерны кратковременные состояния тревоги, неотчетливого страха с выраженным идеаторным компонентом, страхом сойти с ума. В части случаев могут отмечаться отдельные обманы восприятия, оклики, транзиторные галлюцинаторные эпизоды, нередко носящие характер незавершенных психопатологических феноменов. Подобная симптоматика, как правило, носит ундулирующий характер, имеют место чередования эпизодов обострения с относительно спокойными периодами, уменьшением страхов и нормализацией поведения.

Наряду с диффузной паранойяльной настроенностью могут отмечаться и тематически более оформленные переживания: ревность к супругу, идеи изобретательства, реформаторства. На первоначальном этапе подобная симптоматика не воспринимается окружающими как болезненная и объясняется особенностями личности пациента. Однако с течением времени переживания приобретают все более утрированные и нелепые формы. Пациенты с бредом ревности превращаются в домашних деспотов, запрещают без собственного сопровождения выходить на улицу, бурно реагируют на любые взгляды проходящих мимо людей, интерпретируя их в соответствии со своими психопатологическими построениями, находят «подтверждения» измены в самых неожиданных проявлениях поведения партнеров (яркая, нарядная одежда, смена гардероба, выступления на семинарах, конференциях,

что рассматривается как проявление «легкого поведения», или, наоборот, отсутствие «должного» внимания к своей внешности трактуется как попытка «замести следы» либо пренебрежение пациентом). Фактически любое действие партнера может трактоваться как поступок, демонстрирующий его «измену». Более того, факты реального флирта могут игнорироваться, а обыденные поступки рассматриваются с точки зрения возможной «измены» (один из пациентов изводил жену своими постоянными подозрениями в супружеской неверности, запрещая задерживаться после работы даже на 5 мин, однако не обращал никакого внимания на совместные «поездки по магазинам» с соседом по даче, с которым у нее действительно были любовные отношения). Для подобных состояний, отличающихся от «обычной» ревности, характерны непредсказуемость и неожиданность психопатологических построений, базирующихся на внутреннем убеждении, «знании», опирающемся на субъективную логику с искажением логических связей и игнорированием обстоятельств, противоречащих построенной концепции.

Идеи изобретательства, реформаторства, научного открытия также первоначально создают у окружающих впечатление продуктивной деятельности и могут поддерживаться ими. Однако вскоре становится заметным отсутствие в подобных занятиях содержательной составляющей: они либо ограничиваются формальным пересказом какой-то примитивной идеи, лишенной научного обоснования, но упорно и без понимания возражений отстаиваемой, либо сводятся к измышлению выхолощенных схем, абстрактных построений, основанных на отвлеченных размышлениях, из которых невозможно понять основную идею «открытия». Содержание подобных «увлечений», как правило, резко контрастирует с предшествующей деятельностью. Так, один из пациентов, ранее профессионально занимавшийся спортом, полностью переключился на поиски библиотеки Ивана Грозного. При этом он совершенно игнорировал работу с документами, в архивах. Все его знания базировались на одной прочтенной ранее научно-популярной книге, что послужило толчком для длительных размышлений, многочасовых вычерчиваний схем, планов, отрывочных, несистематизированных записей.

Несмотря на очевидно непродуктивный характер занятий, им посвящается практически все время, забрасывается вся другая деятельность: работа, учеба, домашние дела, значительно сокращается общение с окружающими, страдают семейные отношения. При попытке отвлечь, переключить на что-то другое пациенты могут давать аффективные

реакции, вступают в конфликты, расценивая подобное «вмешательство» как попытку помешать чрезвычайно важной и перспективной работе. Нередко у пациентов развивается значительная односторонняя активность, направленная на признание их «открытий», резко контрастирующая с пассивностью в повседневной жизни. Они забрасывают письмами профильные учреждения, обращаются к известным в данной области специалистам, государственным структурам. Отказы не смущают их, наоборот, создают стимул к дальнейшим обращениям. При этом характерно отсутствие понимания конечной цели подобной деятельности, процесс борьбы за свою идею становится самодовлеющим и, по существу, им и исчерпывается.

Наряду с продуктивной психопатологической симптоматикой все более отчетливо проявляются нарастающие изменения личности в виде утраты аффективной гибкости, эмоциональной нивелировки, снижения психической продуктивности, ограничения круга интересов и контактов с окружающими.

В целом уже на начальном этапе заболевания имеющиеся расстройства обнаруживают черты, которые в дальнейшем развиваются в нарушения более глубокого уровня. В этом отношении можно выделить два основных направления динамики симптоматики: с преобладанием явлений психического автоматизма и псевдогаллюцинаций (при более скудной и занимающей второстепенное место бредовой системе) или с доминированием систематизированного бреда. При этом различия между указанными вариантами отмечаются уже на начальных этапах заболевания: для первого из них характерна трансформация из психопатоподобной и неврозоподобной симптоматики, при втором — уже в начальном периоде болезни отчетливо выступают паранойяльные расстройства. В то же время необходимо отметить отсутствие резких границ между двумя описанными вариантами параноидной шизофрении, связанными друг с другом рядом переходных состояний.

При преобладании в клинической картине заболевания галлюцинаторно-параноидной симптоматики в процессе ее развития выявляется нарастающая дезавтоматизация психических процессов, последующая эволюция которой приводит к формированию психических автоматизмов. Психопатологические переживания обнаруживают все большую чуждость «Я» пациента, становятся неконтролируемыми как по факту своего возникновения и содержанию, так и по появляющемуся ощущению «сделанности», внешнего воздействия. Исчезает компонент борьбы, развивается отчетливое ощущение влияния посторонней воли,

подчиняющей мыслительный процесс, все в большей степени приобретающий характер неподконтрольного пациенту.

Манифестация **галлюцинаторного варианта параноидного психоза** обычно развивается достаточно быстро: после короткого периода предвестников (раздражительность, бессонница, неопределенные страхи) возникает тревожно-боязливое возбуждение с бредом значения, интерметаморфозы, слуховыми псевдогаллюцинациями, бредовыми идеями физического воздействия, чувством овладения, симптомом открытости и другими явлениями психического автоматизма. Окружающая обстановка превращается в пугающую, тотально недоброжелательную, из нее исходит еще не вполне оформленная, но очевидная угроза. Появляется ощущение подстроенности происходящих вокруг событий, их нарочитости, неестественного поведения окружающих людей, «разыгрывающих спектакль», смысл которого еще не вполне ясен пациенту и разобраться в котором никак не удается. На фоне несистематизированных идей отношения отмечаются вербальные иллюзии с бредовыми интерпретациями (отнесение чужой речи к себе), содержание которых носит недоброжелательный характер, несет в себе угрозу, преследование, не обнаруживающее строгую систему и носящее в большей степени характер догадок, предположений о его причинах. При этом характерны взбудораженность, общее беспокойство, нарушается сон. Нередко имеют место немотивированные уходы из дома, бесцельные блуждания по улицам, сопровождающиеся ощущением непонимания собственного состояния и происходящих событий.

Отмечается выраженная дезорганизация мышления с его нецеленаправленностью, фрагментированностью; затрудняется общение с окружающими, которые перестают понимать пациента (со слов родных, пациент в этих случаях говорит обрывками фраз, не связанными друг с другом, происходящими событиями и не имеющими практически никакого смысла). Нередко затрудняется возможность ориентироваться даже в знакомых местах (один из больных «заблудился» около дома, никак не мог найти выход со двора и с детства знакомый подъезд).

Мысли пациента идут потоком, путаются, прерываются, останавливаются. Иногда это хаотичные обрывки фраз, отдельных слов, всплывающие образы и представления. Появляется симптом открытости, мысли начинают «звучать», окружающие «повторяют» их, дают понять, что им известны намерения пациента. В голове возникают посторонние «голоса», комментирующие поступки пациента, дающие

«советы», обсуждающие его поступки. Нередко первоначально они носят благожелательный характер, одобряя действия больного, подбадривая его. Однако вскоре становятся «злыми», ругают, обвиняют (возможно чередование «хороших» и «плохих» голосов, отражающих наличие аффективной лабильности и остроты состояния). Особенно тяжело переносится полифония голосов, когда постоянно имеет место хор множества громко звучащих на разные лады голосов, изматывающих пациента. Возникает чувство овладения (вплоть до тотального) с бредом воздействия и преследования. Однако, в отличие от бредового варианта параноидной шизофрении, бред не столь выражен и не формируется в бредовую систему.

Полиморфный характер расстройств у этих больных создает определенные трудности дифференциальной диагностики с приступом шизоаффективной структуры. Однако, в отличие от последнего, выявляется длительный начальный период заболевания с характерной трансформацией неврозоподобных и психопатоподобных расстройств в синдром психического автоматизма, который в дальнейшем доминирует в клинической картине заболевания. Проявления острого психоза постепенно претерпевают обратное развитие и на первый план выходят псевдогаллюцинаторная симптоматика, являющаяся стержневым расстройством (бредовые расстройства в этих случаях определяются содержанием галлюцинаций: галлюцинаторный бред преследования, воздействия, отравления, ревности, любовный), и психические автоматизмы, как правило, развивающиеся в определенной последовательности. Первым проявлением обычно является симптом открытости, далее возникают другие идеаторные автоматизмы (отнятие, «вкладывание» мыслей, «сделанные» мысли, настроение, «вкладывание» образов), затем сенестопатические (вызванные ощущения, влияние на внутренние органы) и, наконец, моторные автоматизмы, включая речедвигательные, вплоть до полного овладения, когда происходит отчуждение всех психических процессов.

Следует обратить внимание, что содержание вербального псевдогалюциноза в значительной степени зависит от ведущего аффекта. Вне обострения он носит преимущественно комментирующий характер. При наличии субманиакальной составляющей (обнаруживающей значительное своеобразие, определяемое выраженностью эмоционально-волевых нарушений) голоса «поддерживают» пациента, хвалят его, обнадеживают («все будет хорошо»), дают советы, в том числе бытового содержания. При изменении полюса аффекта начинают обзывать,

ругать, угрожать, приказывать; наиболее опасными в этих случаях являются императивные псевдогаллюцинации суицидального или гомицидального содержания.

Дальнейшая динамика расстройств характеризуется развитием галлюцинаторной парафрении с фантастическим содержанием бреда. При этом парадоксальным образом на данном этапе может происходить некоторая стабилизация процесса с уменьшением его активности и наличием внешне упорядоченных форм поведения. Так, один из пациентов считал себя пришельцем с другой планеты, заброшенным на Землю со специальной миссией с целью спасения ее населения. Практически все время он проводил в непрерывном мысленном общении со «станцией», обмениваясь с ней «сигналами», получая и сообщая информацию, ощущая себя ретранслятором, через который передается необходимая землянам энергия, генерируются научные и общественные идеи, очищается окружающая среда. Тем не менее внешне его поведение оставалось полностью упорядоченным, он мог общаться с окружающими, вести беседу на обычные повседневные темы, никак не проявляя своей «миссии». Несмотря на значимость стоящих перед ним задач планетарного масштаба, он выполнял неквалифицированную работу несколько часов в день, раздавая бесплатные газеты в метро, чем очень дорожил, всячески подчеркивая свою социальную востребованность. Данное противоречие никоим образом не смущало пациента, имеющиеся две роли (спасителя человечества и обычного горожанина, занимающегося распространением газет) никак не конфликтовали в его сознании. На темы психопатологических переживаний он беседовал довольно неохотно, сообщаемые сведения носили фрагментарный характер, и требовались длительные беседы для формирования относительно полной картины психопатологических расстройств. При этом имело место довольно отчетливое разграничение поведения в повседневной жизни и содержания болезненных переживаний. Изменения состояния обычно были связаны с колебаниями аффекта. Чаще отмечались атипичные депрессивные расстройства с преобладанием апато-адинамической симптоматики, упадком сил, энергии (что получало соответствующую бредовую трактовку «энергетического истощения»), невозможностью выполнять повседневные обязанности, работать. Более редкие субманиакальные эпизоды также имели отчетливые проявления атипии. Плюс-аффект был деградирован, проявляясь преимущественно в некотором увеличении общительности и монотонной двигательной активности со стереотипными занятиями (длительные прогулки,

практически ритуальное в одни и те же часы посещение одного и того же музея) без улучшения продуктивности деятельности и ощущения собственно приподнятого настроения. При дальнейшем углублении расстройств нарастало двигательное и речевое возбуждение, переживания принимали экспансивный характер, мессианские идеи спасения человечества начинали доминировать в сознании пациента, полностью определяя его поведение. Наряду с поддержкой «станции», появлялись голоса «врагов», «темных сил», препятствующих его деятельности: он ощущал воздействие током с их стороны, начинал замечать, что за ним следят (это он понимал исходя из содержания голосов), чувствовал со стороны преследователей энергетическое влияние, мешающее ему двигаться. Подобные обострения обычно требовали госпитализации, однако после их купирования он вновь на длительный срок возвращался к обычной жизни (при регулярном приеме поддерживающей психофармакотерапии обострения развивались не чаще 1 раза в 3 года, иногда при своевременном обращении в диспансер их удавалось купировать на начальном этапе развития в дневном стационаре).

Подобное течение заболевания оказывается достаточно типичным для данного варианта параноидной шизофрении, когда на ее отдаленном этапе парафренного видоизменения галлюцинаторно-параноидных расстройств, несмотря на наличие устойчивой симптоматики фантастического и мегаломанического содержания, преформированной особенностями течения заболевания и психофармакотерапией, имеет место выраженное снижение аффективной насыщенности психопатологических переживаний, их дезактуализация, превращение в «частное» дело, мало сказывающееся на поведении и являющееся преимущественно феноменом внутренней, сугубо личной жизни пациента. У больных с многолетним существованием в психозе происходит как бы раздвоение сферы сознания, отделяя повседневную реальность от реальности психопатологической. При этом, несмотря на наличие устойчивых психотических расстройств, у пациентов длительно сохраняется относительно упорядоченное, социально приемлемое поведение, позволяющее им функционировать в социальной среде, быть адаптированными, хотя и на сниженном уровне.

Весьма характерны наблюдаемые изменения личности. Определяющим в состоянии этих больных является снижение психической активности, интенции. Пациентам не хватает спонтанности, инициативы, аффективных побуждений к деятельности. Обнаруживается инерционность во всех сферах психической жизни: мышлении, поведении,

аффектах. Отмечается опустошение содержания контактов с окружающей средой, исчезает прежняя эмоциональная «окраска» отношений и интересов. Поведение, мысли, эмоции больных становятся стереотипными. Их жизнь представляет собой череду однообразно повторяемых ситуаций, в которых больные воспроизводят одинаковые формы поведения и реагирования. Столь же стереотипной, повторяемой является и интеллектуальная деятельность больных. Они читают (или, чаще, просматривают, лишь имитируя чтение) одни и те же книги, в одних и тех же выражениях высказывают привычные мысли, устоявшиеся суждения, сходным образом выражая свое отношение к происходящему. При этом любая попытка нарушить выработанный жизненный стереотип вызывает резкое сопротивление больных. Они стремятся к постоянному повторению ситуаций, соответствующих их жизненному укладу.

Эмоциональные проявления также чрезвычайно однообразны, возникают по одним и тем же поводам, в одинаковых формах, заученно воспроизводя стандартную «партитуру». При этом аффективное поведение, будучи, по существу, пустым, сводится к воспроизведению внешних форм, переживаясь больными лишь на вербальном уровне. Для них характерно стремление к соблюдению формально правильных форм поведения; преобладает рассудочный подход при недостаточно выраженной аффективной составляющей: больные руководствуются рационально усвоенными представлениями о «надлежащей», «правильной» жизни, не будучи к ней побуждаемыми непосредственными эмоциями, чувственными переживаниями.

Наблюдается выраженное ограничение спонтанности, инициативы; отсутствуют побуждения к деятельности. Отмечается значительное падение психической продуктивности пациентов с полной утратой трудоспособности или возможностью выполнять только несложные виды работ, их выраженная аутизация с ограничением контактов и погруженностью в мир собственных переживаний. Окружающие события мало интересуют больных, служа как бы фоном их внутренней жизни. Вместе с тем подобное состояние зачастую не является комфортным и сопровождается ощущением определенной «неполноценности», отличия от других людей. При отсутствии достаточной критики к психопатологическим переживаниям у больных в высказываниях звучат мысли о собственной болезненности, слабости, невозможности полноценно функционировать. Отмечается стремление к избеганию любых действий, способных привести к неудаче, отказ даже от доступных форм активности, что еще в большей степени дезадаптирует больных.

При этом, несмотря на выраженный аутизм, у больных тем не менее может сохраняться определенная потребность в общении, которая в то же время характеризуется значительным своеобразием: пациенты стремятся находиться рядом с людьми, занимающимися своими делами, ведущими диалог, слушать, самим не вступая в него и активно сопротивляясь попыткам вовлечь их в беседу. Нередко этот мотив является ведущим при побуждении их к деятельности, определяет их активность. Иногда с этой целью больные посещают лечебно-трудовые мастерские, одиноко гуляют по улицам, даже посещают выставки, библиотеки, музеи, по-прежнему сохраняя свою обособленность и держась «в стороне» от окружающих. При этом очень быстро подобная деятельность приобретает выхолощенный характер, становясь стереотипной, и ритуализируется.

В целом для этой категории больных, наряду с выраженным эмоционально-волевым дефектом, характерны стереотипизация и ритуализация всего жизненного уклада при недостаточной аффективной составляющей поведения, его выхолощенность, «машинообразность», позволяющие функционировать лишь на значительно сниженном уровне. При этом отмечаются примиренность пациентов со своим положением, чрезвычайно заниженные экспектации.

Фасад расстройств в этих случаях нередко представлен симптоматикой преимущественно аффективного уровня, за которым можно обнаружить «осколки» некогда целостных синдромальных образований. Описанная категория больных, однако, нередко требует пристального внимания, несмотря на относительную стабильность состояния, сохраняющегося длительный период времени: в любой момент хрупкое равновесие может быть нарушено очередным обострением с выраженной галлюцинаторно-параноидной симптоматикой и грубыми нарушениями поведения (в том числе суицидальной и гомицидальной направленности).

Бредовый вариант параноидного синдрома уже на начальном этапе своего развития обнаруживает симптоматику, которую можно отнести к данному регистру. Характерна склонность к сверхценным образованиям, при оценке мышления обнаруживаются грубые логические искажения с нечувствительностью к ним и отсутствием коррекции при указании на ошибки. На доманифестном этапе выявляются ипохондрическая симптоматика, дисморфомании, подозрительность, эпизодически возникающие идеи отношения, склонность к формированию сверхценных образований (ревности, реформаторства, изобретательства). Имеет место односторонняя направленность интересов при

их практически полном отсутствии ко всем прочим аспектам жизни. Обращают на себя внимание заметные уже в этот период изменения личности с ригидностью, педантизмом, эгоцентричностью, отсутствием эмоциональной живости, чувства привязанности к близким.

Постепенно углубление описанных расстройств может прерываться внезапным «озарением», когда пациенту вдруг становятся понятными все аспекты бредовой системы («как пелена спала с глаз»). В определенной степени больной испытывает даже облегчение: становится понятной ранее вызывавшая недоумение и тревогу неясность происходящих событий. Практически вся жизнь подвергается переосмыслению: обстоятельства прошлого, текущие события, перспективы на будущее.

Функционирование пациента теперь становится подчиненным одной идее, которая приобретает доминирующее значение в его сознании. Психопатологические переживания становятся неотступными, сопровождают пациента, чем бы он ни занимался, «окрашивая» происходящее. В зависимости от активности процесса бредовые интерпретации касаются более или менее широкого круга событий. При высокой степени генерализации психопатологической симптоматики практически все обстоятельства жизни и поведение окружающих подвергаются бредовым трактовкам, конкретное содержание которых определяется особенностями переживаний (ипоходрический бред, бред ревности, любовный бред, бред преследования и др.). В других случаях бредовые трактовки возникают лишь в определенной ситуации (на работе, на улице или, наоборот, в домашних условиях), что определяет соответствующее поведение больных.

Следует обратить внимание на присутствие в высказываниях, аргументации пациентов определенной логики, которая может вводить в заблуждение окружающих, имитируя соответствие реальности трактовки и умозаключения. При этом, однако, при внимательном рассмотрении выявляются логические нестыковки и прямые противоречия существующим фактам с грубой нечувствительностью к ним, характеризующие «кривую логику» сформированных бредовых построений. Фактически пациентам не требуется доказательств — существует изначальное, «первичное» знание обстоятельств, которые составляют существо «бредового здания», а происходящие события, поведение людей и их высказывания служат лишь дополнительным подтверждением того, что «и так очевидно и понятно».

Обращает на себя внимание нередко выраженная нелепость высказываний, тем не менее не смущающая больных и нередко резко

контрастирующая с полученным образованием. Так, один из пациентов (врач по специальности) утверждал, что «физиологически ощущает» недостаток тестостерона, что приводит к перестройке работы всего организма, его «феминизации» и появлению женских вторичных половых признаков; при этом его не убеждали в обратном данные многочисленных обследований, в том числе нормальный гормональный профиль и резко выраженные маскулинные черты во внешнем виде (лысина, массивное оволосение тела, низкий голос, резко выступающий кадык, значительная мышечная масса). Другой пациент, бывший следователь, утверждал, что «знает», будто за ним ведется слежка с целью убить, поскольку ранее (около 10 лет назад) он работал в отделе, который якобы раскрыл преступления некой группировки, «мстящей» участникам этой операции; однако у него не вызывало удивления и каких-либо сомнений в верности своих убеждений, что практически все сотрудники этого отдела, в том числе занимавшие в тот период ключевые должности, продолжают спокойно работать в рядах полиции и не подозревают об их «преследовании», а ему (в то время стажеру) «грозит смертельная опасность», причем возникшая через много лет после происходивших событий, а до этого никак себя не проявлявшая. Еще одна пациентка утверждала, что у нее любовный роман с молодым человеком, которого она видела лишь однажды около 1 года назад на сцене самодеятельного театра и никогда с ним лично не общалась; все происходящие события она трактовала как помощь «возлюбленного»: скидки в магазинах, быстрый приезд общественного транспорта, хорошее отношение медицинского персонала в диспансере, ничуть не смущаясь, что он проживал в другом городе, где, по ее словам, работал монтером на телефонной станции и никак не мог повлиять на указанные аспекты ее жизни.

Еще одним важным аспектом подобных состояний является аффективная составляющая бредового синдрома. Необходимо отметить, что аффективная «окраска» бредовых построений, как правило, тесно связана с его содержанием. Например, для ипохондрического бреда характерен сниженный аффект с депрессивной деперсонализацией, чувством собственной измененности, ощущением «энергетического истощения» и формированием самосознания больного человека. При этом наряду с поведением, соответствующим данному статусу (многочисленные жалобы на состояние здоровья, «хандра», «внутренняя неудовлетворенность», сокращение или отказ от выполнения повседневных обязанностей, уход с работы ввиду «невозможности» с ней справляться и т.п.), зачастую отмечается контрастирующая стеничность, на-

стойчивость в проведении диагностических процедур, которые могли бы верифицировать предполагаемое заболевание, поиск различных его методов лечения, в том числе нетрадиционных (в этих случаях обращает на себя внимание грубое нарушение целеполагания: вместо желания диагностики и лечения на первый план выступает стремление к подтверждению своих патологических умозаключений, влекущее за собой лишь новую активность, направленную на доказательство наличия заболевания). Таким образом, наряду с депрессивными переживаниями, нередко выявляется стенический радикал, отражающий наличие «плюс-аффекта».

Подобная же неоднозначность обнаруживается и при другом содержании бредовой симптоматики. Так, в случаях любовного бреда отмечается атипичный маниакальный аффект в виде оживления, склонности к ярким (иногда вычурным и нелепым) нарядам и экстравагантному внешнему виду, активности в проявлениях знаков внимания к объекту своих чувств (нередко вплоть до его преследования). Повышенный фон настроения, как правило, не сопровождается улучшением физической и интеллектуальной продуктивностии, по существу, носит характер бесплодной суеты, отражая выхолощенность аффективных проявлений, их однообразный и стереотипный характер, лишенный какого-либо продуктивного содержания. При этом характерна легкая смена полюса аффекта с формированием бредовых идей преследования со стороны «недоброжелателей», «заговора», имеющего целью опорочить пациента в глазах объекта любви. В этих случаях депрессивная симптоматика отражается на особенностях бредовых интерпретаций, нередко носящих острый характер и сопровождающихся на высоте переживаний выраженным чувством страха, тревоги, опасениями за свою жизнь. В других наблюдениях депрессия проявляется в виде тоски, подавленности, отказа от повседневной активности, нередко с инвертированной суточной ритмикой (ухудшение к вечеру), руминаций, содержание которых тесно связано с бредовыми построениями, принявшими негативную направленность с депрессивной переоценкой предшествующих событий, чувством вины за допущенные «просчеты», бредовой трактовкой собственных действий и поведения окружающих и ощущением бесперспективности дальнейшей жизни с наличием суицидальных мыслей и намерений. При этом следует учитывать, что депрессивный фасад имеющейся симптоматики может маскировать расстройства более глубокого, бредового уровня, являющиеся стержневыми, синдромообразующими для подобных состояний.

Дальнейшая динамика симптоматики в рамках бредового варианта параноидного синдрома происходит в направлении формирования систематизированной парафрении с фантастическим или мегаломаническим видоизменением бреда. Характерной особенностью подобных состояний является всевозрастающая при прогрессировании заболевания оторванность содержания расстройств от повседневной жизни, что парадоксальным образом может положительно сказываться на поведении пациентов, в некоторой степени не определяющемся психопатологическими переживаниями, все меньше пересекающимися с повседневной реальностью. Несмотря на более глубокий уровень расстройств, психопатологическая симптоматика в значительной степени становится феноменом внутренней жизни больных, приобретая для них особую интимную значимость, переживаясь аутистически, во внутреннем пространстве и проявляясь вовне лишь при возрастании аффективной заряженности переживаний. Происходящие события более не служат основными источниками бредовых интерпретаций, определяющихся глубоко аутистическими построениями.

Так, пациент с ипохондрическим парафренным бредом заявлял о наличии у него тотального разложения всех органов, которое, по его утверждениям, являлось следствием случившегося много лет назад «инфекционного заражения»; однако если ранее «отравление» служило поводом для многочисленных обращений к врачам с требованиями «детоксикации», то после достижения парафренного уровня переживаний («черная дыра внутри», причем данное выражение представляло для пациента не метафору, а непреложный анатомический факт) стремление к «выздоровлению» фактически исчезло, а имеющиеся ипохондрические переживания трактовались как «перерождение», превращение в сверхчеловека, для чего необходимо «пройти через муки». При этом окружающие регистрировали улучшение поведения пациента, исчезновение «беспокойства» и прекращение постоянных жалоб и обращений в медицинских учреждения при, однако, заметном нарастании замкнутости, отгороженности, пассивности, безынициативности и «погруженности в себя».

Бред преследования на этом этапе также принимает мегаломанические черты и мало связан с происходящими вокруг событиями. Больные перестают прятаться, пытаться скрыться от «преследователей», отсутствуют просьбы о защите у правоохранительных органов. Теперь преследование объясняется стоящими перед пациентом задачами мирового или даже вселенского масштаба. Борьба с «врагами» переходит

на виртуальный уровень, причем бредовая система нередко представляет собой лишь осколки прежних стройных психопатологических построений, зачастую маскированных атипичной аффективной симптоматикой. Тем не менее при обострении расстройств, увеличении аффективной насыщенности бреда могут развиваться грубые нарушения поведения с возбуждением, нецеленаправленной двигательной активностью и импульсивностью.

Таким образом, несмотря на разнообразие клинической картины и особенностей динамики симптоматики при параноидной шизофрении, можно выделить некоторые общие черты, которые позволяют говорить о ней как о единой форме заболевания, отличающейся от других форм: «стержневым» расстройством в данном случае является дезавтоматизация психических процессов (проявляющаяся в различной степени выраженности и завершенности) и их «оторванности от реальности» (потеря произвольности и обусловленности реальными фактами и обстоятельствами).

В отличие от этого, при **кататонической шизофрении** основными, формообразующими являются двигательно-волевые расстройства. Заболевание дебютирует обычно в молодом возрасте (17–24 года). Инициальный период люцидной кататонии (протекающий без помрачения сознания) в большинстве случаев относительно непродолжителен — в среднем около года (или даже несколько месяцев) и характеризуется астенической симптоматикой, периодически отмечающейся ипохондрией, нарастающей аутизацией и эмоциональной нивелировкой. В ряде случаев при тщательном сборе анамнеза можно отметить рудиментарную субкататоническую симптоматику, проявляющуюся в заторможенности (неожиданные непродолжительные застывания, иногда в неудобных позах: во время ходьбы, сохраняя поднятую и полусогнутую ногу, или во время еды с ложкой у рта) или «скованности», внезапно на непродолжительное время охватывающей тело. Манифестный приступ, как правило, начинается с возбуждения, реже со ступора; иногда им может предшествовать транзиторный острый образный бред (напоминающий «железнодорожный параноид» С.Г. Жислина). Возможно сочетание кататонии с фрагментарным бредом воздействия и отдельными проявлениями психических автоматизмов. Однако преобладающим в структуре заболевания является именно чередование кататоно-гебефренного возбуждения и ступора, варьирующего в своей интенсивности, вплоть до оцепенения.

Кататоническое возбуждение, как правило, развивается остро и проявляется импульсивными действиями, нецеленаправленной хаотической двигательной активностью, нередко носящей стереотипный характер. Возможны внезапное, никак внешне не спровоцированное стремление к разрушению, агрессивные и аутоагрессивные действия (больной неожиданно вскакивает, бросается бежать, срывает с себя одежду — «не держит белья», набрасывается на окружающих или начинает бить себя по лицу, в буквальном смысле «стучит головой о стену»). Стереотипность проявлений двигательных расстройств выражается в однообразных, повторяющихся движениях, выкрикивании одних и тех же, нередко не имеющих смысла слов и фраз (вербигерации). Характерны эхолалия и эхопраксия (больные повторяют, нередко с интонационным и пластическим копированием, слова и движения окружающих), а также в целом нецеленаправленный поток речевой активности (речь монологом) с проявлениями так называемого мимоговорения. В ряде случаев двигательное возбуждение сочетается с мутизмом.

Выделяют патетическое и импульсивное кататоническое возбуждение. В первом случае на фоне постепенно развивающейся двигательной гиперактивности появляются признаки дурашливости с беспричинным смехом, экзальтацией, пафосной речью, принятием вычурных, нелепых поз, кривлянием, клоунадой, нередко носящей печать пуэрильности (кувырканье, сюсюканье) с соответствующими мимическими проявлениями (парамимии), эхолалией и эхопраксией, имитирующими передразнивание действий окружающих, и отрывочными мало связанными друг с другом высказываниями о собственной значимости и всемогуществе. При углублении расстройств развивается выраженное кататоно-гебефренное возбуждение.

Импульсивная форма развивается чрезвычайно быстро и проявляется во внезапном резко выраженном психомоторном возбуждении с хаотичной двигательной активностью, носящей разрушительный характер и направленной на окружающие предметы (мебель, бытовые приборы, окна, двери), людей (немотивированные акты агрессии) или самого пациента (выраженные, брутальные самоповреждения). Аналогичным образом нарушается речь: отмечаются выкрикивание отдельных мало связанных друг с другом слов и фраз, эхолалии, вербигерации; в ряде случаев двигательное возбуждение сопровождается мутизмом (немое или безмолвное возбуждение) с активным либо пассивным негативизмом.

Кататоническое возбуждение, сохраняясь в течение нескольких часов или даже дней, сменяется ступором, который также может пре-

рываться, как правило, относительно непродолжительными эпизодами возбуждения. Кататонический ступор характеризуется различным темпом и выраженностью развивающейся симптоматики, общим проявлением которой является повышение пластического мышечного тонуса. При постепенном развитии преобладают неравномерные и непостоянно выявляемые элементы восковой гибкости (пациент медленно, без «хлопка» опускает поднятые врачом руки, на некоторое время сохраняет приданную позу, медленно, как бы нехотя возвращая тело в исходное положение, на некоторое время застывает, не реагируя на обращенную к нему речь — вялый ступор).

При быстром развитии симптоматики раньше других расстройств нередко появляется мутизм (больной перестает разговаривать, однако мышечный тонус еще грубо не нарушен), вслед за которым довольно быстро нарастают двигательная заторможенность, мышечное напряжение, развиваются восковая гибкость, симптом воздушной подушки. Наряду с пассивной подчиняемостью характерен негативизм (пассивный или активный). Нередко отмечается симптом Павлова (пациент отвечает на шепотную речь, не реагируя на громкую). В зависимости от преобладающей симптоматики выделяют ступор с восковой гибкостью (каталептический ступор), негативистический ступор (с отказом от еды) и ступор с оцепенением (резкое повышение мышечного тонуса преимущественно сгибателей, больной находится во внутриутробной позе, челюсти плотно сжаты, губы сложены в трубочку).

Люцидную кататонию следует отличать от онейроидной, протекающей с помрачением сознания и являющейся заключительным этапом развития острого аффективно-бредового психоза, симптоматика которого развивается в определенной последовательности (Пападопулос Т.Ф., 1975):

- инициальный этап общесоматических и аффективных расстройств;
- этап бредового аффекта;
- этап аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации;
- этап фантастической аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации;
- этап иллюзорно-фантастической дереализации и деперсонализации;
- истинное онейроидное помрачение сознания;
- аментивноподобное помрачение сознания.

Этап общесоматических и аффективных расстройств характеризуется появлением многочисленных соматических жалоб (головные боли,

боли в области сердца, неприятные ощущения в различных частях тела, чувство нехватки воздуха, тошнота и др.) с ипохондрическими опасениями при отсутствии каких-либо признаков существующего соматического заболевания. Аффективная составляющая, выявляемая на данном этапе, как правило, характеризуется сниженным настроением с преобладанием апато-адинамического компонента (слабость, вялость, нежелание ничем заниматься, безразличие), а также наличием чувства тоски и нарушением когнитивных процессов (рассеянность, рассредоточенность внимания, ухудшение памяти, снижение продуктивности интеллектуальной деятельности). Появляются нерешительность, нарастающая пассивность, безынициативность. В части случаев имеют место идеи самообвинения, чрезмерная фиксация на реальных бытовых трудностях, опасения финансового краха, нищеты, «недостойных» поступков.

При этом аффект неустойчив. Нередко депрессивная симптоматика сменяется приподнятым настроением, увеличением двигательной и интеллектуальной активности, укорочением ночного сна и другими проявлениями (суб)маниакального состояния, которое может выявляться также изолированно, без связи с депрессивными нарушениями. Данный этап может обнаруживать довольно значительную длительность (несколько месяцев и более), хотя в некоторых наблюдениях ограничивается всего несколькими днями.

Этап бредового аффекта, как правило, следует вслед за выраженными нарушениями сна, вплоть до полной бессонницы, и проявляется сильной тревогой, страхом или растерянностью. Характерно ощущение надвигающейся беды, неясной угрозы. Окружающий мир становится «зыбким», утрачивая привычные рамки и устойчивые ориентиры, происходящее кажется странным и непонятным. Нередко пациент с трудом ориентируется в окружающей обстановке: подолгу ездит в транспорте, не понимая, где его остановка, не может найти дорогу домой, заблудившись в соседних дворах. Появляется ощущение преследования без формирования сколько-нибудь четкой фабулы и базирующееся на «предчувствии»; неясная угроза исходит буквально от всего — людей, предметов. Как правило, данный этап относительно непродолжителен и переходит на следующий уровень — этап аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации.

Характерной особенностью симптоматики данного этапа является ее полиморфность, однако центральным, объединяющим расстройством представляется искаженное (бредовое) восприятие происходя-

щих вокруг событий и явлений субъективной сферы (телесных ощущений, мышления). В отличие от предыдущего этапа, непонятность окружающего сменяется возникающими «множественными смыслами», характеризующимися чрезвычайной изменчивостью, калейдоскопичностью. Все, что попадает в поле внимания пациента, оценивается как имеющее особое значение, намекающее на некие специальные обстоятельства, связанные с возникающими в его сознании преимущественно несистематизированными, однако все более отчетливо проявляющимися бредовыми идеями, имеющими чувственный характер. Характерно ощущение инсценировки, подстроенности происходящих вокруг событий, окружающие как будто участвуют в специально разыгрываемом спектакле (бред интерметаморфозы). Часто отмечаются ложные узнавания, иллюзорное отнесение чужой речи к себе, бред отношения, значения, тематика которого может быть чрезвычайно изменчивой, соответствуя быстро меняющемуся аффекту (от подавленности, страха до восторженности, эйфории). Каждый новый предмет, человек и его действия подвергаются бредовым интерпретациям, характеризующимся чрезвычайным непостоянством, калейдоскопичностью, изменчивостью. На этом этапе могут отмечаться проявления синдрома психического автоматизма (эхо мыслей, их открытость, угадывание окружающими, вызванные ощущения, движения); имеет место двойная ориентировка: наряду с восприятием реальных событий происходящее вокруг трактуется как специально устроенное «место проведения эксперимента», «опытная лаборатория», «тюрьма».

Углубление расстройств знаменует переход на следующий этап фантастической аффективно-бредовой дереализации и деперсонализации, когда переживания приобретают фантастический характер, связанный с резким усилением деятельности воображения, вытесняющим или ассимилирующим реальные события. Воспоминания, происходящее вокруг и будущее представляются в фантастическом ключе, принимают широкий, вселенский размах, затрагивающий судьбы всего человечества, и, выходя за рамки реальности, теряют «правдоподобный» характер. У пациента появляется ощущение, что слежка за ним осуществляется из «мировых центров», на мысли влияют космические станции, идет «обмен информацией» с внеземными цивилизациями, происходит подготовка на роль спасителя человечества. Весьма характерным является манихейский бред: больной находится в центре борьбы двух противоборствующих лагерей, добра и зла. Аффект крайне изменчив и может внезапно переходить от экстатического до чрезвычайно тягостного.

На этапе иллюзорно-фантастической дереализации и деперсонализации происходит дальнейшее развитие фантастических идей, все в большей степени приобретающих иллюзорно-чувственный характер, когда происходящие вокруг события воспринимаются как сцены из ожившей сказки, комического приключения или мистического триллера. Мышление больных утрачивает способность к логическому осмыслению происходящего, установлению причинно-следственных связей, вместо которых доминирует символизм, магическое и чувственно-образное восприятие: стук моющейся посуды воспринимается как звон цепей, трещина на асфальте как раздел миров, сигналы проезжающих машин как звуки труб архангелов; пациент должен все время бодрствовать, чтобы злые силы не захватили Землю, двигаться можно только в сторону солнца, чтобы «не сбиться с истинного пути». Проявления синдрома психического автоматизма также принимают выраженный чувственно-образный характер. Отчетливо проявляется нарушение восприятия, например, в виде большей яркости, контрастности окружающих предметов, изменения их формы, цвета; может отмечаться искажение лиц, принимающих то устрашающие, то «ангельские» черты. Характерна чрезвычайная пластичность, изменчивость переживаний; аффективные реакции также лабильны, с резкими, иногда полярными колебаниями.

Уже на этом этапе может наблюдаться субкататоническая симптоматика, достигающая своей синдромальной завершенности на этапе истинного онейроидного помрачения сознания с полным отрешением от окружающего, дезориентировкой и погружением в мир грезоподобных бредовых переживаний с грубым расстройством самосознания. В этот период отчетливо проявляется кататоническая симптоматика, характеризующаяся чередованием субступора или (реже) ступора и возбуждения. Последнее характеризуется импульсивностью, хаотичностью и пестротой двигательных расстройств, сопровождающихся стереотипиями, вербигерациями, гримасничаньем, а также вычурностью, манерностью и патетикой. Для ступорозных состояний, как правило, не характерна полная обездвиженность, двигательная заторможенность то усиливается, то ослабевает (в ряде наблюдений речь идет лишь о замедленности движений с некоторым повышением пластического мышечного тонуса). Отмечаются мутизм, проявления активного и пассивного негативизма. На лице сменяются выражения зачарованности, экстаза, недоумения, ужаса.

Истинный онейроид, как правило, является кульминационным этапом описанных состояний, однако в ряде случаев при гипертоксиче-

ском варианте заболевания может отмечаться аментивноподобное помрачение сознания с фрагментацией фантастических сценоподобных переживаний больных и их последующей амнезией.

Вопрос об отнесении фебрильной (гипертоксической) формы онейроидной кататонии к шизофрении (Тиганов А.С., 1982) в настоящее время является дискуссионным. Его сторонники говорят об особой форме шизофрении, протекающей с чрезвычайно выраженным эндотоксикозом. Важная роль при этом отводится иммунологическим нарушениям с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящим к нейросенсибилизации организма с последующим аутоиммунным поражением ЦНС и внутренних органов (Малин Д.И., 2015). При этом следует учитывать, что в последние годы накоплены убедительные данные о возможности развития кататонической симптоматики вне рамок шизофрении и расстройств шизофренического спектра, в частности при аутоиммунных заболеваниях.

Клиническая картина фебрильных приступов характеризуется быстрым развитием острого психоза, вплоть до онейроидной кататонии. С первых дней приступа отмечается повышение температуры, присоединяется комплекс сердечно-сосудистых (колебания артериального давления, тахикардия) и водно-электролитных нарушений. В анализах крови — повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз, лимфопения, а также повышение активности трансаминаз, креатинфосфокиназы, увеличение содержания мочевины, креатинина. Течение заболевания — от относительно легких форм с субфебрильной температурой до тяжелых состояний с комплексом выраженных нарушений гемодинамики и гомеостаза (смертность в тяжелых случаях достигает 8–19%).

Таким образом, кататоническая симптоматика при шизофрении может наблюдаться как на завершающем этапе относительно благоприятных в прогностическом отношении аффективно-бредовых приступов, так и при встречающейся в настоящее время достаточно редко люцидной кататонии у больных с грубо прогредиентными формами заболевания.

Люцидный вариант кататонии характеризуется близким течением и исходом с тяжелыми психотическими формами **гебефрении**, что позволяет говорить о единстве этих двух форм раннего ослабоумливающего процесса. Однако, в отличие от кататонической формы, центральным расстройством которой является нарушение двигательно-волевой сферы, при гебефрении «стержневой» симптоматикой следует считать тотальную дезорганизацию психических процессов (мышления, речи, поведения, аффектов) с растормаживанием инстинктов и извращением

влечений. Заболевание зачастую развивается в подростково-юношеском возрасте у лиц с высокой наследственной отягощенностью. В анамнезе нередко выявляются тяжелые токсико-аллергические заболевания. Характерна искаженная или диссоциированная картина раннего развития, бурный и патологически протекающий пубертатный криз. В преморбиде нередки единичные субпсихотические эпизоды.

Заболевание, как правило, начинается исподволь и характеризуется падением психической продуктивности, эмоциональным опустошением, обеднением круга интересов, философической интоксикацией. Отмечается психопатоподобное поведение с резким растормаживанием влечений — повышением аппетита, агрессивностью, стремлением к бродяжничеству, повышенной сексуальностью, склонностью к плоским шуткам, эмоционально-нравственным снижением, резко негативным отношением к родственникам, особенно к матери, подозрительностью, иногда доходящей до бредового уровня, при беспомощности в повседневной жизни, депрессивных переживаниях с патологической сенситивностью и идеаторными нарушениями.

Экзацербация процесса развивается остро и проявляется резким психомоторным (кататоно-гебефренным) возбуждением с полиморфной клинической картиной с преобладанием в ее структуре:

- дезорганизации мышления (бессвязность ассоциативных процессов, разорванная речь);
- нецеленаправленности поведения (немотивированные, нелепые выходки, негативизм, растормаживание низших влечений: прожорливость, грубая гиперсексуальность — пациент обнажается, онанирует, нецензурно бранится, в грубой форме высказывает сексуальные притязания к окружающим без учета их возраста и положения и в то же время инфантилизм, детскость поведения — кривляние, гримасничанье, сюсюканье);
- стойкой эмоциональной неадекватности (пустая, непродуктивная эйфория с хихиканьем, клоунадой, нелепым рифмованием слов, манерностью, «передразниванием» окружающих, вплоть до выраженных эхолалий и эхопраксий; «веселость» незаразительна, монотонна, как правило, вызывает противоположные эмоции у окружающих и может внезапно, без видимых причин смениться гримасой страха, плачем и наоборот);
- элементов несистематизированного бреда преследования, отдельных несформированных явлений психического автоматизма, рудиментарной онейроидной и кататонической симптоматики (не достигающей степени выраженного ступора).

В типичных случаях заболевание прогрессирует чрезвычайно быстро, послабления симптоматики редки, отличаются неглубоким уровнем; быстро нарастает негативная симптоматика, вплоть до выраженного шизофренического дефекта. В то же время в последние годы наиболее распространены относительно мягкие варианты данной формы — гебоидная шизофрения, в структуре которой преобладает психопатоподобная симптоматика.

Следует отметить, что на существование легких форм гебефрении (гебоидофрении) обращал внимание еще Kahlbaum (1890)[1], подчеркивавший наличие при данном варианте заболевания расстройств всех свойств личности с выраженным нарушением морально-этического компонента. Симптоматика в этих случаях тесно связана с проявлением «изуродованного», утрированного и карикатурно протекающего пубертатного криза (Пантелеева Г.П. и соавт., 1986). Поведение больных нелепо и мало мотивировано, несет налет крайней грубости, аморальности («моральной тупости»), отличаясь вычурностью, отсутствием смысла и критики к своему поведению. При этом психопатоподобное поведение дополняется аффективными расстройствами (обоих полюсов), нарушением волевых посылов и другой психопатологической симптоматикой (сверхценными образованиями, патологическими влечениями, явлениями стереотипий и импульсивными поступками, субкататоническими включениями). Ключевыми компонентами в этих случаях являются аффективно-волевые расстройства, включая искажение влечений и «моральную деградацию», приводящие к грубым нарушениям поведения и социальной дезадаптации. Другая симптоматика (псевдоневротические расстройства, стертые и неоформленные идеи отношения, неотчетливая бредовая настроенность, ощущение обладания гипнотической силой, «угадывание» чужих мыслей, преходящие расстройства мышления в виде его непроизвольности, обрывов и торможения мыслей, их звучания, «пустоты» в голове или, наоборот, наплывов, «разматывания воспоминаний» и др.) транзиторна, синдромально незавершенна и только лишь «расцвечивает» клиническую картину, придавая своеобразие в каждом конкретном случае.

Соотношение продуктивных и негативных расстройств при гебоидофрении расценивается различными авторами неоднозначно [точки зрения колеблются в широком диапазоне крайних позиций, рассматривающих гебоидные нарушения как только продуктивные образования (Снежневский А.В., 1960), или, наоборот, только как проявление

[1] Цит. по Р.А. Наджарову, 1969.

дефекта (Сухарева Г.Е., 1961)]. По-видимому, в различных наблюдениях имеют место состояния с различным уровнем проявлений продуктивной и негативной симптоматики, что отражает своеобразие клинической картины в каждом конкретном случае, в том числе в тех, которые являются переходными к другим формам (продромальный этап параноидной шизофрении или, с другой стороны, варианты, близкие к простой форме).

При **простой форме** в клинической картине заболевания преобладает негативная симптоматика. Е. Блейлер (1911) выделял четыре «основных», относящихся к негативным расстройствам диагностических критерия шизофрении (четыре «а»: апатия, абулия, нарушение ассоциативных процессов, аутизм); близкие к этому описания даются другими авторами, выделяющими шесть «а»: алогичность, аффективная тупость, ангедония, асоциальность, абулия и апатия (Шейдер Р., 1998). Злокачественный вариант простой формы с быстрым формированием глубокого шизофренического дефекта встречается значительно реже малопрогредиентного типа течения.

В преморбиде пациенты с данной формой болезни, как правило, тихие, послушные, несколько замкнутые, однако не доставляющие значительных проблем взрослым. Они могут подолгу играть сами с собой, тихо сидеть, дожидаясь, когда родители освободятся от повседневных дел, чтобы уделить им внимание, послушно следуют всем указаниям старших. Воспитатели в детских садах и учителя в школе считают их хорошими учениками (вне зависимости от их успеваемости) и нередко защищают от нападок более бойких учеников.

Заболевание развивается исподволь, и его дебют, как правило, приходится на подростковый возраст, характеризуясь резким и неожиданным для окружающих изменением поведения больных. До этого «идеальные дети» становятся грубыми, нетерпимыми, резко негативно настроенными к родственникам, вплоть до ненависти к ним, особенно к матери. Возможна внезапная и малопонятная окружающим агрессия (в ответ на вопрос, будет ли он есть, ударил бабушку, сломал компьютер).

Однако преобладающими расстройствами являются отчетливое падение психической активности, эмоциональное обеднение, редукция энергетического потенциала. Подростки перестают чем-либо интересоваться (в том числе и прежними увлечениями), становятся бездеятельными, не проявляют инициативы, резко сокращают общение с окружающими (вплоть до полной отгороженности), не испытывая в нем потребности. Появляется резко выраженная молчаливость, на во-

просы отвечают односложно или молча уходят при попытках расспросить о чем-то. В двигательной активности могут проявляться стереотипии (раскачивания, постукивания, повторяющиеся движения ногой, стереотипное пристальное разглядывание кистей рук и др.).

Эмоциональные проявления на внешние события слабо выражены, монотонны, что выражается также в речи, мимике, практически полном отсутствии вегетативных реакций. Параллельно нарастает эмоциональная холодность, безразличие к проблемам близких или парадоксальная реакция на их возникновение (например, неадекватный смех в ответ на трагические события). При этом падает интерес и к себе: больные перестают следить за своей внешностью, становятся неряшливыми, не соблюдают личную гигиену (не моются, не стригут ногти, отращивают длинные волосы, не причесывая их; нередко от них исходит неприятный запах). Исчезает чувство стыда, игнорируются правила поведения (жадно, неряшливо едят руками; не снимая одежды и даже обуви, ложатся в постель).

Резко падает психическая продуктивность: заметно снижается успеваемость, пациент не усваивает нового материала (что усиливается практически полным отсутствием интереса к учебе), существенно ухудшаются память, внимание. Страдает ассоциативный процесс, речь становится бедной (в то же время возможно образование неологизмов). В части случаев отмечается склонность к бесплодному мудрствованию, резонерству, отмечаются проявления философской интоксикации. Характерны «остановки» мыслей, их обрывы, «пустота в голове» или, наоборот, ментизм.

Возможны отрывочные бредовые идеи отношения, преследования, явления психического автоматизма, носящие характер незавершенных психопатологических феноменов, стертая атипичная аффективная симптоматика. Экзацербации процесса не наблюдается, либо симптоматика значительно более рудиментарна и абортивна по сравнению с гебефренической формой. Прогрессирование заболевания характеризуется выраженным усилением негативной симптоматики.

Нарушения когниции у больных шизофренией

Когнитивные нарушения в настоящее время рассматриваются как третья ключевая группа симптомов при шизофрении наряду с продуктивной и негативной симптоматикой. Считается, что нейрокогнитивные нарушения встречаются у большинства больных шизофрени-

ей (клинически значимые нарушения как минимум одной функции отмечаются в 90% случаев, не менее двух функций — в 75% случаев). Но даже эти крайне высокие показатели могут оказаться заниженными: высказывается предположение, что практически все пациенты функционируют в этом отношении хуже, чем могли бы при отсутствии болезни (определенным доказательством могут служить исследования монозиготных близнецов: здоровый сиблинг обнаруживает более высокие показатели, чем сиблинг с диагностированным заболеванием). В любом случае когнитивные нарушения значительно чаще встречаются у больных шизофренией по сравнению со здоровыми, причем у здоровых родственников пациентов с шизофренией они встречаются чаще и более выражены, чем в общей популяции, хотя и менее значительны, чем у самих пациентов.

В целом нейрокогнитивный дефицит при шизофрении носит генерализованный характер (то есть в той или иной степени затрагивает большинство функций) при наибольших отклонениях по показателям памяти, внимания, скорости обработки информации, вербальной беглости и исполнительной функции. Следует отметить, что структура нейрокогнитивного дефицита может различаться у отдельных пациентов, обнаруживая более выраженное снижение показателей по одним тестам и относительную сохранность по другим, и это указывает на необходимость диагностики имеющихся нарушений, определения их уникального для каждого пациента профиля с целью дальнейшего осуществления психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий. При этом имеются данные, свидетельствующие об относительно меньшей пораженности когнитивных функций при более позднем дебюте шизофрении, что позволяет говорить о когнитивном дефиците как о маркере предрасположенности к заболеванию (Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А., 2013).

Считается, что когнитивные нарушения относительно независимы от клинико-психопатологической симптоматики: корреляции между когнитивными и галлюцинаторно-бредовыми расстройствами обычно невелики; они несколько выше в отношении негативной симптоматики, однако и в этом случае не достигают существенной выраженности, что указывает на самостоятельное значение данных нарушений.

Отдельного рассмотрения заслуживают время возникновения и возможность прогрессирования когнитивного дефицита у больных шизофренией. Считается, что он обнаруживается еще на преморбидном этапе заболевания. При этом существуют три гипотезы динамики

когнитивных нарушений в этот период (Reichenberg A. et al., 2010). Согласно предположению о прогрессирующем снижении когнитивных функций, в преморбиде лиц, у которых в дальнейшем развивается шизофрения, происходит прогрессирующее снижение когнитивных возможностей, в то время как у их здоровых сверстников — рост соответствующих функций. В соответствии с гипотезой дефицита развития имеет место стабильное (в количественном отношении) отставание когнитивных функций: происходящее в процессе онтогенеза улучшение когнитивных показателей у здоровых детей и детей, которые в будущем заболеют шизофрений, отличается на одну и ту же величину. И, наконец, согласно гипотезе прогрессирующего отставания у пациентов до манифестации психоза отмечается медленное улучшение когнитивных функций, однако отстающее от темпа развития у здоровых сверстников, что прогрессивно увеличивает когнитивный дефицит. Следует также учитывать, что возможно сочетание этих гипотез, имея в виду динамику отдельных когнитивных показателей (например, дефицит развития одних функций и прогрессирующее отставание других).

В целом когнитивный дефицит, выявляемый в преморбиде больных шизофренией, диагностируется еще в детстве, наиболее отчетливо проявляясь в подростковом возрасте. Считается также доказанным наличие нарушений нейрокогниции у больных с первым психотическим эпизодом. Дальнейшее течение имеющихся когнитивных расстройств является дискуссионным. Наиболее распространена точка зрения, что когнитивный дефицит мало изменяется в течение жизни больных. Предполагается его углубление в период обострения психотической симптоматики с умеренным парциальным улучшением в процессе лечения и относительной стабильностью в дальнейшем. Вместе с тем данные, полученные в отечественных исследованиях, убедительно демонстрируют отрицательную динамику нейрокогнитивного дефицита на всем протяжении болезни с наиболее выраженным углублением имеющихся расстройств в первые 5 лет болезни и относительно медленным нарастанием в последующие годы (Магомедова М.В., 2003).

Результаты проведенных исследований (Зайцева Ю.С., 2010; Гурович И.Я. и соавт., 2012) указывают, что нейропсихологические показатели у больных шизофренией не являются статичными, а обнаруживают существенные изменения в зависимости от фазы заболевания (обострение/ремиссия) и его длительности. Отмечаются более интенсивные нарушения в период обострения симптоматики и их редукция (в большинстве случаев не достигающая нормативных значений)

при ее послаблении. Данная тенденция в большей степени выражена у больных с благоприятным течением процесса, выступает не столь отчетливо при более выраженной прогредиентности и минимальна у больных с ранним началом болезни и высокой степенью прогредиентности, когда обратной динамике могут подвергаться только отдельные нарушения и лишь в незначительной степени. Следует отметить, что и после достижения терапевтической ремиссии при приеме поддерживающей терапии сохраняются положительные изменения когнитивного функционирования как минимум на протяжении 6–12 мес лечения. При этом значительное число когнитивных функций восстанавливаются, не обнаруживая выраженной связи с психопатологическими показателями.

Некоторые авторы (Зайцева Ю.С., 2010; Dickinson D., 2014) рассматривают когнитивные функции у больных шизофренией с точки зрения дихотомии — «статичные» и «динамичные», «кристаллизированные» и «подвижные», вариативные (более подвижные в зависимости от фазы болезни) и инвариативные. В частности, предполагается, что наблюдающиеся у больных шизофренией когнитивные процессы являются результатом взаимодействия статичных и динамичных когнитивных функций и компенсаторных механизмов, в том числе с учетом огромной гетерогенности клинических проявлений заболевания.

Таким образом, нейрокогнитивные нарушения у больных шизофренией, по-видимому, не являются в полной мере неизменными, а их динамика соответствует закономерностям течения процесса и его прогредиентности.

Считается, что когнитивный дефицит у больных шизофренией в наибольшей степени ответствен за функциональный исход заболевания (значительно превышая «вклад» продуктивной и даже негативной симптоматики). В этом отношении наиболее существенную роль играют нарушения социальной когниции.

Под социальной когницией понимается многомерная модель психических процессов, лежащих в основе социального взаимодействия, включающая получение информации, ее интерпретацию и формирование ответа на намерения, мнения, поведение других людей. Это способность выстраивать представления об отношениях между собой и другими людьми, расшифровывать эмоции окружающих, понимать их намерения и гибко использовать эти представления для управления социальным поведением. Несколько упрощая, можно сказать, что это набор навыков для социального взаимодействия.

На сегодняшний день является установленным наличие у больных шизофренией выраженных нарушений социально-когнитивных функций: способности понимать состояние другого человека и/или делать выводы о его намерениях (внутренняя модель сознания другого), объяснять себе причины позитивных и негативных событий собственной жизни (атрибутивный стиль), а также воспринимать, понимать и управлять эмоциями (эмоциональный интеллект). Отмечается нарушение адекватности социального восприятия, вербальных коммуникаций, способности к решению межличностных проблем и сложных жизненных ситуаций. У больных снижена способность к распознаванию и пониманию эмоций другого человека, адекватному выражению собственных эмоций и управлению ими; нарушена возможность точной передачи полученной им вербальной информации и вербального выражения собственных чувств и мыслей. Характерны ошибки в понимании социальных ситуаций (оценка вербальной, паравербальной — интонация, ритм, тембр и невербальной информации — мимика, жесты, контекст ситуации), ложные выводы о чувствах и намерениях других людей, в том числе и особенно в неоднозначных, допускающих двоякое толкование ситуациях. Нарушается понимание намеков, намерений, лукавства, юмора, иронии и метафор. Страдают «социальные знания» («социальная схема») — знания о правилах взаимодействия в социальной среде, роли отдельных ее членов, решаемых при этом задачах и т.п. Имеют место повышенная тревога по отношению к социальным эмоционально значимым стимулам, легкая дезорганизация деятельности под влиянием эмоциональных нагрузок, плохая переносимость ситуации конкуренции и сниженная способность испытывать удовольствие.

В целом в настоящее время считается доказанным, что нейрокогнитивный дефицит и нарушения социальной когниции являются одними из основных расстройств при шизофрении, в значительной степени независимых от продуктивной и негативной психопатологической симптоматики, а также друг от друга и определяющих функциональный исход болезни.

Варианты течения шизофрении

В отечественной психиатрии на протяжении второй половины XX в. активно развивался динамический принцип оценки проявлений шизофрении (Снежневский А.В., 1969). Первоначально акцент

делался на изучении особенностей динамики синдромов в рамках основных форм заболевания. Однако по мере углубления исследований все большее внимание уделялось определению течения болезни на всем протяжении ее развития с выделением непрерывно текущей, рекуррентной [эпизодической ремиттирующей — по МКБ-10 (Международной классификации болезней 10-го пересмотра)] и приступообразно-прогредиентной (эпизодической с прогредиентным развитием дефекта — по МКБ-10) шизофрении и многообразием переходных форм (Наджаров Р.А., 1969). Несмотря на то что в современных классификациях данному вопросу не уделяется должного внимания, он имеет существенное значение для психиатрической практики, определяя особенности оказания психиатрической помощи, включая лечебные, реабилитационные и организационные вопросы.

Непрерывно текущая шизофрения в наибольшей степени соответствует первоначальному пониманию данного заболевания как неуклонно поступательного процесса с формированием специфического эмоционально-волевого дефекта, что, однако, не означает наличия во всех случаях фатального исхода болезни в глубокое слабоумие. Речь, скорее, идет о сохранении на всем протяжении заболевания признаков течения, выражающихся в закономерном развитии, усложнении и углублении продуктивных и негативных расстройств, отмечающихся не только в период обострения симптоматики, но и при ее ослаблении. При этом темп поступательного движения болезни может значительно различаться, обнаруживая колебания от медленного до грубо прогредиентного, когда уже вскоре после дебюта шизофрении можно диагностировать глубокий дефект. Таким образом, выделяют малопрогредиентную, непрерывную прогредиентную и злокачественную шизофрению.

Основной особенностью приступообразной шизофрении является наличие четко очерченных приступов болезни, либо протекающих по типу «клише», либо различающихся по своей структуре и разделенных более или менее длительными «светлыми промежутками». При этом продуктивная психопатологическая симптоматика, наблюдающаяся в период приступа и имеющая отличный от непрерывно протекающего варианта заболевания стереотип формирования и обратного развития, подвергается полной или практически полной редукции с нерезко выраженными изменениями личности.

Приступообразно-прогредиентная шизофрения занимает промежуточное положение между двумя описанными вариантами течения за-

болевания, обнаруживая как признаки непрерывно текущего процесса с развертыванием характерного для этого варианта круга синдромов (например, паранойяльного, параноидного, парафренного), так и проявления приступного течения со свойственной ему симптоматикой (острый параноид, депрессивно-параноидный синдром и др.). Основными отличиями от обострений при непрерывной шизофрении при приступообразно-прогредиентном ее варианте является появление принадлежащего к другому «регистру» нового расстройства, а не обострение или переход на следующую стадию уже имеющихся синдромов. При выраженной полиморфности клинических проявлений подобного «шуба» чрезвычайно важной оказывается характеристика межприступного периода, обнаруживающего признаки разной интенсивности течения процесса (и в этом отношении сдвигая каждый конкретный случай ближе либо к непрерывному течению, либо к приступообразному).

Ремиссии и исходы

Понятие о ремиссиях и интермиссиях ввел Эскироль (Esquirol, 1838) (цит. по Мелехов Д.Е., 1963). С тех пор в психиатрии не утихают дискуссии об их структуре и динамике. В отечественной психиатрии существует систематика ремиссионных состояний, основанная на феноменологической характеристике расстройств, сохраняющихся вне обострения или наблюдающихся в этот период изменений личности. В частности, выделяются параноидный, тимопатический, апатический, астенический, гиперстенический, псевдоневротический, псевдопсихопатоподобный и другие варианты ремиссий. При этом параноидный, тимопатический и апатический варианты встречаются наиболее часто.

В последние годы данная проблема активно обсуждается в зарубежной литературе. Здесь в первую очередь следует привести рекомендации рабочей группы по разработке критериев ремиссии при шизофрении (Andreasen N. et al., 2005). Авторы определяют ремиссию, используя показатель выраженности расстройств, а не относительного улучшения по сравнению с исходным уровнем (то есть противопоставляют понятие «ремиссии» понятию «терапевтический ответ»): необходимая для постановки диагноза выраженность симптоматики определяется как низкая, не влияющая на поведение пациента. При этом подчеркивается, что речь идет именно о симптоматическом, а не о функциональном улучшении, более близком к понятию *recovery* (выздоровление).

В основу определения ремиссии был положен дименсиональный подход (в противоположность категориальному подходу), в основе которого лежит «измерение симптомов». Базируясь на результатах предшествующих работ, предлагается выделить три «измерения» (dimension): 1) негативная симптоматика (бедность речи и мимики, уменьшение спонтанности моторики, невыразительность жестикуляции, эмоциональная отгороженность и отсутствие модулированности голоса); 2) дезорганизация (неадекватность аффекта, бедность содержания речи, соскальзывания, речевой напор, отвлекаемость внимания); 3) «психотизм» или «искажение реальности» (галлюцинации и бред). Для количественной оценки этих показателей рекомендуется использовать ряд шкал (SAPS, SANS, PANSS, BPRS). Например, по шкале PANSS выраженность симптоматики не должна превышать 3 баллов по каждому из следующих пунктов: бред (P1), необычное содержание мыслей (G9), галлюцинации (P3), концептуальная (понятийная) дезорганизация (P2), манерность и позирование (G5), притупленный аффект (N1), пассивно-апатическая социальная отгороженность (N4), нарушение спонтанности и плавности речи (N1).

Хотя признается, что у больных шизофренией в структуре расстройств существенное место занимают когнитивная дисфункция и аффективные нарушения, члены рабочей группы отказались от включения этих показателей в характеристику ремиссии, в частности потому, что согласно действующим диагностическим подходам данная симптоматика не относится к признакам, на основании которых выставляется диагноз шизофрении. Также не учитывались такие показатели, как длительность периода без госпитализаций (не менее 3 мес), количество резидуальных симптомов (не более одного), наличие критики к заболеванию, предлагающиеся некоторыми исследователями в качестве существенных характеристик ремиссии.

Вместе с тем ключевым, по мнению приверженцев данного подхода, моментом является временной критерий, то есть длительность улучшения. По данному вопросу имеется существенный разброс мнений: предлагалось считать достаточным период от 1 мес до 2 лет. Однако, по мнению рабочей группы, 6-месячный период является минимальным, чтобы при указанной выше выраженности расстройств диагностировать ремиссионное состояние.

Имеются убедительные доказательства возможности применения предлагаемого подхода в натуралистических условиях. Однако в повседневной клинической практике психометрические шкалы, как

правило, не используются, что требует представления характеристик ремиссии при шизофрении в описательном виде. Пожалуй, наиболее сложным при рассмотрении проблемы ремиссии является описание феноменологии данного состояния. Предлагаемые членами рабочей группы 8 признаков, экстраполированные из шкалы PANSS, не охватывают всей полноты клинической картины, оставляя без внимания некоторые другие признаки. Кроме того, было показано, что пороговый уровень предлагаемых симптомов был достижим только для 20% клинически стабильных пациентов (Мосолов С.Н. и др., 2010).

Этот недостаток исправлен в подходе, предлагаемом отечественными авторами (Мосолов С.Н. и др., 2011), которые обосновали стандартизированные критерии ремиссии для каждой формы и типа течения шизофрении (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-функциональные критерии ремиссии (Мосолов С.Н. и др., 2011)

Группы симптомов по PANSS	**Формы шизофрении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра**	**F20.01 F20.03 F25**	**F20.00**	**F20.02**	**F20.3**	**F20.5**	**F20.6**
	Симптомы по PANSS	**Пороговый уровень по шкалам**					
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Психотические симптомы	Бред	≤3	≤5	≤3	≤4	–	–
	Необычное содержание мыслей	≤3	≤5	≤3	≤4	≤3	–
	Галлюцинации	≤3	≤4	≤3	≤4	–	–
Симптомы дезорганизации	Концептуальная дезорганизация	≤3	≤3	≤3	≤3	≤3	–
	Манерность/поза	≤3	≤3	≤3	≤3	≤3	≤3
Негативные симптомы	Уплощенный аффект	≤3	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4
	Социальная отгороженность	≤3	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4
	Нарушение спонтанности и плавности речи	≤3	≤4	≤3	≤4	≤4	≤4
Аутистический тип ремиссии	Эмоциональная отгороженность	–	≤4	≤4	≤4	≤4	–

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Аффективные симптомы	Депрессия	≤3	≤3	≤3	≤3	≤3	≤3
Ремиссия по типу нажитой циклотимии и гипертимии	Возбуждение	≤3	–	≤3	≤3	–	–
Нарушения воли. Ремиссия по типу зависимых	Волевые нарушения	≤3	–	≤3	–	≤3	–
Критика к заболеванию	Снижение критичности и осознания заболевания	≤3	≤4	≤3	≤3	≤3	≤
Дополнительные пункты для оценки агрессии (псевдопсихопатическая ремиссия)	Трудности в задержке гратификации	–	≤4	≤4	≤4	≤4	–
	Аффективная лабильность	–	≤4	≤4	≤4	≤4	–
Шкала социального и повседневного функционирования (PSP)		71–80 и более	51–60 и более	51–70 и более	51–60 и более	51–70 и более	51–70 и более
Временной критерий: 6 мес							

Представленная концепция в значительной степени исправляет недостатки классификации ремиссии, разработанной зарубежными авторами, предлагая более гибкие ее критерии и позволяя диагностировать ремиссионные состояния в зависимости от форм заболевания, однако сохраняет необходимость использования шкалы PANSS, что чрезвычайно важно при проведении научных исследований, однако затрудняет ее применение в повседневной практике врача-психиатра. Все это, несомненно, требует разработки описательных, однако четко структурированных критериев ремиссии. Такими операционально-описательными критериями могут быть представленные ниже (Гурович И.Я. и др., 2008).

В целом ремиссии можно подразделить на полные и неполные, спонтанные (сохраняющиеся вне зависимости от проведения психофармакотерапии) и фармакозависимые (продолжающиеся до тех пор, пока проводится поддерживающая и противорецидивная терапия).

Полная ремиссия предполагает отсутствие позитивных расстройств, обычно с восстановлением критического отношения к перенесенному психозу и невыраженностью личностных изменений.

При неполной ремиссии, вне зависимости от выраженности симптомов, необходимо наличие относительно упорядоченного, социально приемлемого поведения (отсутствие поступков, категорически недопустимых в данной культуре), в том числе без агрессивных и аутоагрессивных тенденций; психопатологические расстройства в значительной степени дезактуализированы, лишены аффективной насыщенности и становятся «частным делом» больного, не влияя на его поступки или влияя на них лишь в минимальной степени.

- При наличии бредовых идей (в том числе величия или фантастического содержания) они не генерализованы, дезактуализированы, выявляются только при направленном расспросе, практически не отражаются на поведении пациента и не сказываются на взаимоотношениях с другими людьми; отсутствуют выраженная подозрительность, враждебность.
- Галлюцинации в одной или (редко) в двух сферах, как правило, эпизодические и неотчетливые. При наличии более стойких галлюцинаторных расстройств они имеют положительную (больного хвалят, дают «добрые советы») или нейтральную окраску (бытовые комментарии), легко исчезают при переключении внимания (выполнении какого-либо дела, беседе) и не отражаются вовне; наличие императивных галлюцинаций, угрожающих «голосов» противоречит диагностике ремиссии.
- Психические автоматизмы (идеаторный, сенсорный, моторный) могут возникать лишь эпизодически, носят редуцированный мимолетный характер, отсутствуют ощущение подчинения чужой воле и неприятный характер переживаний, возможно появление благожелательного воздействия или взаимный «обмен информацией». В любом случае, данные переживания практически не сказываются на поведении, оставаясь фактом внутренней жизни пациента.
- Субкататоническая симптоматика носит в значительной степени редуцированный характер, проявляясь в виде манерности, моторной неловкости, нарушения спонтанности и плавности речи, стереотипий в речевой продукции, замедления движений и речи, пассивной подчиняемости. Периоды выраженного возбуждения или ослабления контроля импульсивности отсутствуют.

- Нарушения мышления могут проявляться в виде обстоятельности, склонности к резонерству, аморфности ассоциаций, паралогичным построениям и соскальзываниям. Периодически могут возникать шперрунги. Отмечаются некоторые трудности сосредоточения, поддержания и переключения внимания на новые объекты. Данные нарушения могут заметно снижать интеллектуальную продуктивность, однако не являются препятствием к повседневной деятельности и контактам с окружающими.
- Депрессивная симптоматика, как правило, носит стертый, атипичный характер с преобладанием нерезко выраженных астено-адинамических нарушений, с суточной ритмикой (например, улучшением по второй половине дня), снижением витального тонуса, интересов, нерезко выраженной ангедонией и сенесто-ипохондрическими жалобами. Возможно также наличие гипертимии, стеничности, моторной оживленности или смешанного аффекта. Кроме того, на протяжении ремиссии может отмечаться смена знака аффекта. Чувство вины, идеи самообвинения и суицидальные мысли отсутствуют.
- Возможна относительно выраженная негативная симптоматика в виде апатии, сглаженности эмоциональных реакций, аутизации, обеднения речевой продукции, однако грубо не нарушающая контакты с социальным окружением, что позволяет при определенной поддержке удерживаться в сообществе.

На современном этапе понимания патогенеза шизофрении и расстройств шизофренического спектра в рамках биопсихосоциальной модели доминирующим становится полипрофессиональный подход к оказанию психиатрической помощи. Соответственно исходы заболевания и результаты терапевтического вмешательства подразумевают оценку, отвечающую имеющимся у больных изменениям (клинико-психопатологическим, социальным, личностным) с использованием других осей.

Нарушения социального функционирования пациентов являются одним из существенных последствий заболевания, причем нередко их первые признаки выявляются уже в продромальном периоде, еще до манифестации развернутого психотического состояния. Таким образом, оценка достигнутого улучшения в обязательном порядке должна включать и социальные характеристики. Ниже приводится предлагаемый вариант описания уровней социального функционирования.

- *Отсутствие снижения социального функционирования*. Отмечается доболезненный уровень функционирования, возможность соци-

ального роста (обучение, профессиональный и карьерный рост, создание семьи, содержательный досуг и т.п.).

- *Легкое снижение социального функционирования*. Отмечается незначительное снижение навыков межличностного взаимодействия, затруднение социальных контактов, ухудшение трудового функционирования, однако адаптация в социальной среде грубо не нарушена: имеет место лишь ее некоторое снижение или невыраженное изменение (изменение социальной роли, смена жизненного стереотипа и т.п.).
- *Умеренное снижение социального функционирования*. Отмечается заметное ухудшение социальной адаптации. Испытывает затруднения в повседневном функционировании. Обслуживает себя самостоятельно, однако повседневная активность требует усилий. Отмечается выраженный дефицит навыков межличностного взаимодействия, заметное истощение социальной сети. Нетрудоспособен либо может работать только в специально созданных условиях. Нуждается в поддержке окружающих.
- *Тяжелое нарушение социального функционирования*. Навыки независимого проживания в значительной степени нарушены. Обслуживает себя только на элементарном бытовом уровне. Нетрудоспособен. Грубо искажены навыки межличностного взаимодействия, что приводит к выраженному нарушению контактов с окружающими. Нуждается в интенсивной помощи и поддержке.

У больных со стеническими и гипертимическими ремиссиями обычно отмечается относительно благоприятный характер социального приспособления. При астенических и апатических ремиссиях, с одной стороны, в ряде случаев отмечается удовлетворительная адаптация больных, с другой — возможно ее снижение. Также неоднозначны данные о приспособляемости больных с преобладанием в ремиссии психопатоподобных и псевдоневротических расстройств: наблюдается как их относительно приемлемая адаптация, так и значительное снижение уровня функционирования. Параноидные ремиссии рассматриваются как наименее благоприятные. В то же время для части больных все же сохраняется возможность социального приспособления, хотя и на сниженном уровне. В целом, как видно, отмечается отсутствие полного параллелизма между клиническим данными и социальным функционированием пациентов.

Следует отметить, что ремиссионные состояния, как и обострение психопатологической симптоматики, могут (и должны) рассматриваться

не только в статике, но и в динамике. В этом отношении можно выделить этап становления (консолидации) ремиссии, сформированную ремиссию и предрецидив. На этапе дозревания ремиссии достигнутое улучшение еще хрупко и неустойчиво. Возможны колебания психического состояния с непродолжительными (транзиторными) периодами невыраженного ухудшения, нередко провоцируемого обыденными житейскими ситуациями, возвращением в здоровую среду (подобные состояния зачастую развиваются в домашнем отпуске, когда, казалось бы, «стабильный» пациент, попадая после более или менее длительного пребывания в стационаре в домашнюю обстановку, вдруг вновь обнаруживает субпсихотическую симптоматику с частичной критикой к ней и тревожной реакцией на ее повторное возникновение после периода хорошего самочувствия). Аналогичные ухудшения могут развиваться в период консолидации ремиссии и при возвращении к трудовой деятельности, учебе со стремлением пациента наверстать упущенное во время болезни, что следует учитывать в этих случаях при в целом обоснованном стремлении к ранней социально-трудовой реабилитации. К подобной же хрупкости достигнутого улучшения следует также отнести повышенную тревожность, опасения пациента в отношении вероятности возобновления болезненных переживаний, неуверенности в собственных силах и возможности справиться с рабочими и повседневными обязанностями. При тщательном расспросе в этих случаях можно выявить сохраняющуюся аффективную неустойчивость, сенситивность, склонность к ограничению своей активности со стремлением избегать нагрузок и стрессов.

На этапе сформированной ремиссии психическое состояние пациента определяется структурой сохраняющихся психопатологических расстройств (или их отсутствием при полной ремиссии), выраженностью дефицитарной симптоматики, а также преморбидными личностными особенностями и компенсаторными образованиями. В этом отношении следует упомянуть понятие *recovery* (личностно-социальное выздоровление), отражающее внутреннюю картину выздоровления как личностный процесс, направленный на формирование функциональной и социальной автономии.

Необходимо отметить, что ремиссионные состояния могут различаться в зависимости от варианта течения и активности шизофренического процесса, в период которого он развивается. При этом речь идет не только о продуктивной психопатологической симптоматике, но и о дефицитарных расстройствах, личностных реакциях и особенностях

компенсаций имеющихся нарушений, которые также обнаруживают определенную динамику, в значительной степени определяющуюся закономерностями течения процесса. Д.Е. Мелехов (1963), описывая данные состояния при значительной активности заболевания, подчеркивал, что «развитие дефекта в этот период обусловлено в основном действием тех же токсических, воспалительных или дегенеративных факторов, которыми обусловлены проявления активного процесса». При этом об истинной структуре и глубине подобной симптоматики на этом этапе развития болезни определенно судить достаточно сложно, поскольку она может «зашториваться» проявлениями продуктивных расстройств или амальгамироваться с ними.

Для больных, находящихся вне этапа активного течения болезни, характерны ремиссионные состояния различного качества (в том числе с остаточной психопатологической симптоматикой), однако достаточно устойчивые, без тенденции к регулярным обострениям; к этой же группе можно отнести пациентов, находящихся на этапе регредиентного течения заболевания. Статус больных данной группы может различаться в широких пределах, начиная со случаев стабилизированных состояний, в структуре которых имеется остаточная психопатологическая симптоматика, и заканчивая качественными и длительными ремиссиями. В частности, у ряда больных, несмотря на наличие устойчивых расстройств субпсихотического уровня, включая бредовую и галлюцинаторно-бредовую симптоматику (преформированную особенностями течения заболевания, психофармакотерапией и социально-реабилитационными мероприятиями), длительно сохраняется относительно упорядоченное, социально приемлемое поведение, позволяющее им функционировать в социальной среде, быть адаптированными, хотя и на сниженном уровне. Особенностью клинического состояния этих больных является выраженное снижение аффективной насыщенности психопатологических переживаний, их дезактуализация, превращение во внутреннее, «частное» дело, мало сказывающееся на поведении и являющееся преимущественно феноменом внутренней, сугубо личной жизни пациента. У больных с многолетней инкапсулированной субпсихотической симптоматикой включаются механизмы компенсации и вырабатываются механизмы совладания с остаточными проявлениями психопатологических расстройств, что, безусловно, необходимо поддерживать и развивать при проведении психосоциальной терапии.

Дальнейшее снижение активности процесса проявляется регредиентной динамикой заболевания. В данных случаях происходит как

бы «распад» ранее целостных сложных синдромальных образований (например, появление «осколков» галлюцинаторно-бредовой симптоматики), дистанцирование от прежде актуальной психопатологической продукции с появлением вторичных личностно-психологических защитных образований и все большим переходом на аффективный уровень расстройств (атипичные апато-адинамические субдепрессии или монотонные гипомании с односторонней непродуктивной активностью и выхолощенностью содержания деятельности), псевдоневротической симптоматикой и доминированием негативных расстройств.

Описанные выше состояния, как правило, развиваются после длительного этапа активного течения болезненного процесса. Другая категория больных данной группы характеризуется более благоприятными формами заболевания с приступообразным течением и длительными ремиссиями, хотя и различного качества. У части пациентов имеют место ремиссионные состояния с остаточной психопатологической симптоматикой (неполные ремиссии), которая, однако, в этих случаях хорошо компенсирована на тщательно подобранной поддерживающей терапии.

Описанная категория пациентов тем не менее нередко требует пристального внимания, несмотря на относительную стабильность состояния, сохраняющуюся иногда длительный период времени. Обращают на себя внимание кратковременные, продолжающиеся несколько дней и развивающиеся спонтанно, без адекватных внешних причин ухудшения состояния с психомоторной заторможенностью, вялостью, апатией, нередко при подавленном настроении. У других пациентов могут наблюдаться также короткие периоды двигательной расторможенности, суетливости, раздражительности, гневливости. В ряде случаев наряду с описанной симптоматикой могут на время «оживать» симптомы активного периода болезни (инкогерентность мышления, проявления психического автоматизма, страхи, галлюцинаторно-бредовые переживания).

Особенно большое место в структуре расстройств занимают преходящие состояния, обусловленные воздействием психологических травм и сложной жизненной ситуации. Отграничение данных состояний от обострения процессуальной симптоматики на практике нередко оказывается довольно сложным. Необходимо отметить, что если в остром или подостром психотическом состоянии психогении имеют преимущественно патопластическое значение, то в период ремиссии вероятность их развития возрастает и говорит об определенной «сохранности» больного (выраженные дефицитарные расстройства спо-

собствуют определенной устойчивости, «ареактивности» пациентов). Близкой к этой же категории расстройств следует признать кратковременную актуализацию процессуальной симптоматики, развивающуюся под влиянием психогений.

С учетом сказанного приобретает особое значение концепция динамического понимания «дефекта», рассматриваемого Д.Е. Мелеховым (1963) с позиций компенсации — субкомпенсации (лабильной и неполной компенсации) — декомпенсации, которая в значительной степени может быть распространена на весь спектр ремиссионных состояний. Принципиально важным является понимание компенсации как активного сознательного процесса со стороны пациента, без чего возможно лишь приспособление к имеющемуся дефициту или патологическая компенсация за счет чрезмерно заостренного развития тех либо других сторон личности и форм поведения.

В целом можно рекомендовать проведение оценки клинического состояния пациентов на основе констелляции взаимосвязанных статико-динамических факторов, представленных на рис. 3.

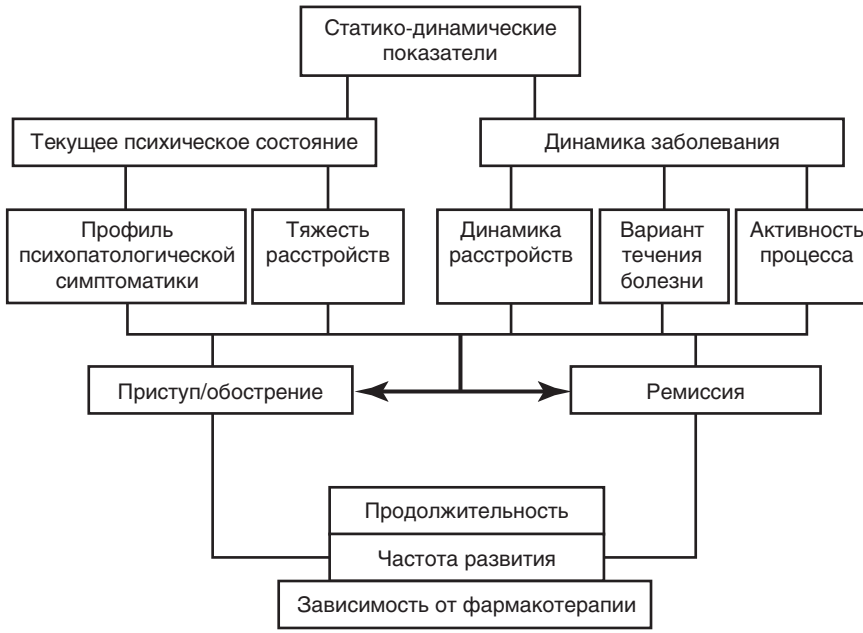

Рис. 3. Многоосевая оценка психического состояния больных шизофренией

Таким образом, представленная многоосевая квалификация психического состояния при шизофрении должна включать:

- текущее психическое состояние — статус (ведущий синдром/дименсии); выраженность расстройств (легкая степень, средняя тяжесть, тяжелая); устойчивость состояния;
- динамику заболевания (лонгитудинальный подход), включая вариант течения (эпизодическое/непрерывное течение) и этап [обострение (приступ) — ремиссия];
- активность процесса (фаза активного течения; фаза регредиентности; фаза стабилизации).

Например, клиническая характеристика ремиссии должна отражать в том числе динамику ремиссионного состояния как на протяжении текущей ремиссии, так и в длиннике заболевания. При ее описании должны быть представлены наличие продуктивной, негативной симптоматики и когнитивных нарушений и их синдромальная оформленность; выраженность расстройств (полная/неполная ремиссия); стойкость ремиссионного состояния (этап консолидации ремиссии/стойкая ремиссия/декомпенсация ремиссии); вариант течения заболевания (эпизодическое/непрерывное течение); фаза (активность процесса).

Исходы шизофрении. Изначально шизофрения рассматривалась как заболевание с неуклонно прогредиентным течением, приводящее к выраженному апато-абулическому дефекту. В определенной степени подобные стереотипы сохраняются и до настоящего времени в профессиональной среде. Вместе с тем существует значительное количество убедительных данных, полученных как в дофармакологическую эру, так и после введения в повседневную практику антипсихотической терапии, способствующей существенному патоморфозу клинических и социальных проявлений заболевания, в том числе и в отношении его исходов. В частности, в классической работе M. Bleuler (1978) представлены результаты 23-летнего катамнестического наблюдения 202 больных шизофренией, получавших лечение в стационаре в 1942–1943 гг., согласно которым, с одной стороны, у 20% пациентов отмечалась «полная ремиссия», а с другой — у 24% сохранялись тяжелые психические расстройства; «социальная ремиссия» имела место у 30% больных, а среди тех, кто на момент начала исследования был госпитализирован впервые, — у 40%.

В другой известной работе, выполненной L. Ciompi (1980), при длительном (в среднем 37 лет) катамнестическом изучении 1642 историй болезни пациентов с диагнозом «шизофрения» у 1/3 из них было

диагностировано «выздоровление» с удовлетворительным уровнем социального функционирования, не требовавшего обращения за психиатрической помощью. Подобные результаты подтверждены и другими исследованиями, выполненными в последующие годы, в том числе и российскими психиатрами.

В целом можно говорить, что примерно 1/3 больных шизофренией имеет относительно благоприятные прогноз, но, с другой стороны, в 1/3 случаев отмечается тяжелое течение заболевания с частыми обострениями симптоматики и выраженными негативными расстройствами. В частности, при 30-летнем катамнезе больных шизофренией (по Международной классификации болезней 9-го пересмотра), впервые обратившихся за психиатрической помощью в 1980–1985 гг., было показано, что 29,2% пациентов были сняты с диспансерного наблюдения в связи с выздоровлением или стойким улучшением (в том числе в 16,1% случаев отмечался единственный приступ заболевания); с другой стороны, у 41,6% больных была установлена группа инвалидности (Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С., 2012).

На отдаленных этапах шизофренического процесса состояние пациентов в значительной степени определяется дефицитарными расстройствами, имеющими сложную структуру и характеризующимися сочетанием нарастающей шизоидизации (с преобладанием дефензивных, дефицитарных или экспансивных черт) и пседоорганического дефекта, проявляющегося в нивелировании личностных особенностей, снижении уровня личности, аутохтонной астении, падении побуждений, психомоторной заторможенности, снижении объема психической деятельности (Воробьев В.Ю., 1988). В каждом отдельном случае указанные нарушения обнаруживаются в различных комбинациях и дифференцируются по выраженности, что в определенной мере зависит от возраста начала заболевания и ряда его клинических особенностей, структуры приступов и темпа прогредиентности.

Исходя из этого, становятся понятными выделяемые рядом автором варианты социальной адаптации пациентов. Так, А.К. Ануфриев (1975) выделял амбивалентно-психастенический вариант с лабильным приспособлением на прежнем уровне; ригидно-стенический с возможностью улучшения адаптации; паранойяльно-мировоззренческий с односторонней социальной направленностью деятельности и псевдоорганический с ограничением возможностей приспособления.

Н.М. Жариков и Ю.И. Либерман (1970) для оценки социальной адаптации пациентов учитывали констелляцию факторов (социальная

направленность личности, общение, ролевое поведение в семье и неформальных группах, сексуальные и партнерские отношения, организация досуга, хозяйственно-бытовая сфера, материальная и духовная жизнь), что позволило им выделить четыре ее уровня.

Г.В. Логвинович и А.В. Семке (1992, 1995), рассматривая социальное функционирование пациентов, также учитывали комплекс факторов, таких как межличностные контакты, спонтанная социальная активность, способность к разрешению возникающих проблем, семейное функционирование и отношения с другими членами семьи, производственная деятельность. При этом авторы выделяли первичные и вторичные нарушения адаптации: первые, по их мнению, связаны с собственно проявлениями заболеваниями, а вторые — с особенностями социально-средового влияния.

Подобный подход позволил описать четыре типа компенсаторно-приспособительной защиты при шизофрении: типа «гуттаперчевой защитной капсулы», «экологической ниши», «социальной оппозиции» и «укрытия под опекой». Для каждого из этих вариантов функционирования характерен определенный стереотип поведения, обусловленный индивидуальными видами адаптационных реакций пациента (игнорирующая, гиперболизированная, адекватная и недифференцированная) и отношением к нему окружающих (лояльное, пассивно-выжидательное, экстремистское) с формированием соответствующего влияния (гиперопеки и гиперпротекции, депривации, формальной или дифференцированной поддержки). Описанный стереотип поведения и позволял больным адаптироваться на некотором, в части случаев достаточно сниженном и требующем поддержки окружающих уровне, для которого, наряду с клиническими характеристиками, имеют существенное значение вторичные компенсаторные образования.

Лечение

Современное понимание биопсихосоциальной природы шизофрении обусловливает необходимость комплексного полипрофессионального подхода к терапии с использованием биологических (медикаментозных и нелекарственных) и психосоциальных методов лечения больных.

Психофармакотерапия

Медикаментозная терапия больных шизофренией условно может быть подразделена на купирование приступа/обострения заболевания (этап купирующей терапии), дальнейшее долечивание до достижения устойчивого психического состояния (этап долечивающей или стабилизирующей терапии) и этап поддерживающей и профилактической терапии, задачей которого является поддержание ранее достигнутого улучшения и предотвращение повторных приступов/обострений (в части случаев это требует коррекции доз и даже смены лекарственного препарата или присоединения других психотропных средств и методов лечения).

Кроме того, выделяют терапию первого психотического приступа шизофрении, имеющую некоторые особенности по сравнению с лечением повторных приступов заболевания. В частности, считается, что на начальных этапах болезни целесообразно использовать более низкие дозы препаратов в связи с возможностью получить хороший терапевтический эффект при минимальной лекарственной нагрузке, а также большей предрасположенностью первичных пациентов к побочным эффектам и осложнениям терапии. Следует отметить, что данная рекомендация не является абсолютной, и в ряде случаев бывает

необходимо повышать дозу назначаемых препаратов до высоких (Первый психотический эпизод, 2011), однако необходимо согласиться, что по возможности начинать необходимо с минимальной нейролептической нагрузки, в дальнейшем корректируя дозу препарата в зависимости от состояния пациента (Barnes T.R.E. et al., 2011; Osser D.N. et al., 2013). При этом принципиально важным, особенно на этом, раннем этапе, является стремление к максимально более полному купированию психопатологической симптоматики и достижению качественной ремиссии (следует избегать «недолеченности» из-за основанных лишь на общих рекомендациях опасений побочных эффектов).

В целом лечение осуществляется с учетом психопатологической структуры имеющейся симптоматики, которая и определяет выбор того или иного препарата. Кроме того, необходимо учитывать изменения психического состояния пациента на фоне проводимой терапии, что может потребовать ее коррекции или даже смены лечебной тактики.

До настоящего времени основными препаратами для лечения шизофрении остаются антипсихотики. История нейролептической терапии шизофрении насчитывает более 60 лет, и к настоящему времени разработано более 60 антипсихотических препаратов, а три из них (хлорпромазин, флуфеназин и галоперидол) включены Всемирной организацией здравоохранения в перечень основных лекарственных средств (World Health Organization, 2009). Следует, однако, отметить, что при лечении шизофрении, кроме антипсихотиков, используются и другие психотропные средства (транквилизаторы, антидепрессанты, нормотимики) (Lehman A.F. et al., 2010). Не вдаваясь в детали психотропного действия отдельных групп препаратов (некоторые их характеристики приведены в приложении), укажем лишь на отдельные моменты.

Так, при в целом сдержанном отношении к полипрагмазии, для лечения у больных шизофренией тревоги и ажитации, а также нарушений сна считается допустимой адъювантная терапия транквилизаторами. Препараты данной группы также показаны при лечении кататонии.

Хотя аффективная симптоматика, обнаруживаемая в структуре сложных психопатологических образований, зачастую подвергается редукции на этапе обратного развития приступа, в ряде случаев сохраняющиеся нарушения требуют назначения антидепрессантов и нормотимиков (при этом следует иметь в виду, что раннее присоединение антидепрессантов, особенно с активирующим компонентом действия,

иногда может приводить к обострению остаточных субпсихотических расстройств). Эти препараты также могут быть показаны в случаях псевдоневротической и психопатоподобной симптоматики, особенно у больных в состоянии ремиссии.

При выборе для осуществления лечения конкретного препарата следует учитывать спектр взаимосвязанных факторов (клиническую эффективность, побочные эффекты и безопасность применения, влияние на социальное функционирование и качество жизни, а также на когнитивный дефицит), каждый из которых также является многомерным. В частности, клиническая эффективность определяется не только эффективностью в отношении психопатологической симптоматики, но и спектром психотропного действия, равномерностью редукции отдельных компонентов синдрома, скоростью наступления терапевтического эффекта и его стойкостью, эффективностью поддерживающего и противорецидивного действия. В свою очередь, например, спектр психотропного действия антипсихотиков зависит от выраженности глобального антипсихотического («инцизивного») действия (общего недифференцированного влияния на различные проявления психоза), седативного, избирательного (селективного) антипсихотического, активирующего (дезингибирующего), депрессоногенного и соматотропного действия.

К сожалению, подобная дифференцированная оценка влияния психотропных средств на психопатологическую симптоматику психоза подробно разработана только для традиционных («старых») нейролептиков (Авруцкий Г.Я. и соавт., 1974; Мосолов С.Н., 1996), атипичные антипсихотики изучены в этом отношении значительно меньше.

В частности, показано, что для хлорпромазина характерно преимущественно седативное действие при наличии определенного глобального антипсихотического эффекта; избирательное антигаллюцинаторно-бредовое и антиманиакальное действие также представлено в спектре психотропной активности, однако несколько в меньшей степени. При этом следует учитывать не только статику, но и динамику развития психотропного действия препарата: на первой неделе наиболее выражены сомнолентный эффект, а также двигательная и идеаторная заторможенность; в дальнейшем сомнолентное действие уменьшается и на первый план выходят явления брадипсихизма и психофизической индифферентности. Соответственно показания для применения препарата связаны преимущественно с состояниями, сопровождающимися выраженным возбуждением (главным образом острое бредовое и острое галлюцинаторно-бредовое возбуждение;

эффект при хроническом бредовом, хроническом галлюцинаторно-бредовом и кататоно-гебефренном возбуждении развивается реже). Наоборот, при наличии в статусе выраженной заторможенности применение хлорпромазина не показано. Кроме того, не рекомендуется назначать препарат при заметной меланхолической окраске переживаний, поскольку возможно ее усиление.

Левомепромазин, обнаруживая определенное сходство с хлорпромазином, имеет и заметные отличия. В частности, при наличии выраженного седативного компонента остальные проявления психотропной активности представлены в значительно меньшей степени. Препарат вызывает резкую заторможенность и сомнолентный эффект (даже более выраженный, чем при применении хлорпромазина) при отсутствии депрессивной окраски вызываемых ощущений. Левомепромазин эффективен при всех видах возбуждения, особенно при наличии в структуре синдрома отчетливого аффективного компонента (в том числе при выраженной тревоге или маниакальной составляющей), однако уступает хлорпромазину по купированию галлюцинаторно-бредового возбуждения.

Седативный эффект также преобладает в структуре действия хлорпротиксена, который показан при состояниях психомоторного возбуждения разного генеза (включая наличие в статусе тревоги и тревожно-боязливого возбуждения). Как и при применении хлорпромазина, купирование симптоматики первоначально связано с «аффективной блокадой» при сохранении галлюцинаторно-бредовой симптоматики, редукция которой происходит лишь на последующих этапах терапии. При этом имеет место относительно слабое антигаллюцинаторно-бредовое действие препарата в отношении как хронических, так и острых состояний. Следует отметить эффективность хлопротиксена в случаях наличия в структуре психопатологической симптоматики маниакального компонента, а также связанных с патологически измененным аффектом психопатоподобных расстройств.

Зуклопентиксол обладает как выраженным седативным (однако без грубого сомнолентного эффекта), так и отчетливым глобальным антипсихотическим действием (избирательное влияние на галлюцинации и бред также присутствует, однако несколько уступает по интенсивности глобальному). Соответственно препарат оказывается эффективным в отношении широкого круга психопатологической симптоматики, сопровождающейся психомоторным возбуждением: маниакальным, кататоно-гебефренным, галлюцинаторно-бредовым. В этих случаях особенностью его действия является более глубокое влияние на галлю-

цинаторные и бредовые расстройства, которые подвергаются обратному развитию практически одновременно или вскоре после редукции возбуждения. Следует отметить наличие инъекционной формы препарата — зуклопентиксола ацетата с кратностью введения 1 раз в 2–3 дня, специально предназначенной для купирования острых психотических состояний (количество инъекций в этих случаях обычно не превышает трех).

В спектре психотропной активности галоперидола преобладает антигаллюцинаторно-бредовое и антиманиакальное действие при наличии заметного глобального антипсихотического эффекта и несколько менее выраженного седативного. Таким образом, специфической особенностью препарата является его способность влиять на галлюцинации и бред при определенном воздействии на состояния возбуждения. При этом отчетливые преимущества галоперидола обнаруживаются в хронических случаях с монотонностью галлюцинаций и их слабой эмоциональной окраской, а также при хронических бредовых синдромах. Очевиден эффект препарата и при острых состояниях с галлюцинаторной, галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, острыми чувственно-бредовыми синдромами.

Особенностью психотропной активности трифлуоперазина является выраженное избирательное антигаллюцинаторно-бредовое действие, сочетающееся с отчетливым активирующим компонентом (дозозависимый эффект, проявляющийся, как правило, при низких дозах и их медленном увеличении). Препарат, обладая слабым седативным действием, малоэффективен при купировании возбуждения, особенно в случаях значительной представленности в клинической картине аффективных расстройств (преимущественно плюс-аффекта). При параноидном синдроме в первую очередь постепенно исчезает галлюцинаторно-бредовая симптоматика, а купирование аффективных и двигательных нарушений (возбуждения), как правило, происходит в более поздние сроки.

Спектр психотропного действия перфеназина в определенной степени близок к трифлуоперазину, возможно, отличаясь несколько меньшей интенсивностью избирательного антигаллюцинаторно-бредового действия, но более выраженной сбалансированностью, равномерностью отдельных составляющих эффекта. Это, в частности, проявляется в сочетании умеренного активирующего действия препарата с мягким седативным, «успокаивающим». При отсутствии сколько-нибудь положительного действия перфеназина на состояния, сопровождающиеся возбуждением, препарат оказывает положительный эффект в случаях

наличия апато-абулических расстройств, в том числе у больных с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой, а также психопатоподобным поведением.

Близким спектром психотропной активности обладает и флуфеназин. При наличии активирующего действия препарат имеет отчетливое влияние на галлюцинаторные и бредовые синдромы, причем в значительной степени при их стереотипных и монотонных проявлениях, сопровождающихся заторможенностью и вялостью. При этом избирательное антипсихотическое действие флуфеназина сочетается также с глобальным антипсихотическим в отношении симптоматики, характерной для приступообразных вариантов течения шизофрении.

Флупентиксол характеризуется существенным активирующим действием, позволяющим говорить о нем как о тимонейролептике. В небольших дозах преобладает растормаживающее действие, влияние на апатию, анергию, аутизацию. При увеличении дозы в большей степени проявляется антипсихотический эффект, воздействие на галлюцинаторную и бредовую симптоматику, особенно сопровождающуюся заторможенностью и наличием в структуре расстройств депрессивного компонента.

Отличительной особенностью перициазина является его отчетливый седативный эффект при незначительной выраженности собственно антипсихотического действия. Следует также отметить в спектре психотропной активности препарата определенную антиманиакальную составляющую. Соответственно наибольшую эффективность перициазин обнаруживает при психопатоподобных расстройствах, в том числе с преобладанием гипертимных реакций и расторможенности влечений.

Число доказательных исследований (проведенных в соответствии с принятыми в последние десятилетия требованиями доказательной медицины), касающихся спектра психотропной активности атипичных антипсихотиков в настоящее время весьма ограничено, что в значительной степени сужает возможности индивидуализированного назначения фармакотерапии больным шизофренией. В частности, считается доказанной эффективность клозапина при резистентности к проводимой ранее психофармакотерапии, при наличии суицидального риска, а также агрессии и враждебности (Kane J. et al., 1988; Meltzer H.Y., 1998; Barnes T.R.E. et al., 2011). При этом, за исключением указанных состояний, клозапин не рассматривается как препарат первого выбора для купирующей терапии приступа/обострения шизофрении.

Отдельные исследования демонстрируют положительное действие оланзапина и кветиапина на проявления импульсивности и агрессивное поведение психотических больных (Gobbi G. et al., 2014).

В отношении резистентности имеются исследования, указывающие на возможность применения рисперидона, оланзапина, арипипразола, зипрасидона и кветиапина (Barnes T.R.E. et al., 2011). При преобладании негативной симптоматики высказываются рекомендации по целесообразности применения атипичных антипсихотиков и в первую очередь амисульприда, в отношении которого проводились доказательные исследования (Boyer P. et al., 1995).

Большинство же препаратов изучалось лишь в отношении общей эффективности купирования психотической симптоматики, а также поддерживающего и противорецидивного действия. В частности, результаты крупного метаанализа (Leucht et al., 2013) дают представление о соотношении общей эффективности антипсихотиков (преимущественно II поколения) с плацебо и друг с другом (табл. 2 и 3). Еще одним аспектом клинического изучения антипсихотиков II поколения являлось определение выраженности седативного действия препаратов (табл. 4 и 5). И, наконец, в табл. 6 приведены результаты выбывания пациентов из клинических исследований, что, кроме эффективности, определяется также наличием побочных эффектов и их переносимостью пациентами (уровнем комплаенса).

Таблица 2. Иерархия «общей» эффективности антипсихотиков по сравнению с плацебо

Иерархия препаратов	Стандартизированная разность средних по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Клозапин	**0,88**	**0,73÷1,03**
Амисульприд	**0,66**	**0,53÷0,78**
Оланзапин	**0,59**	**0,53÷0,65**
Рисперидон	**0,56**	**0,50÷0,63**
Палиперидон	**0,50**	**0,39÷0,60**
Галоперидол	**0,45**	**0,39÷0,51**
Кветиапин	**0,44**	**0,35÷0,52**
Арипипразол	**0,43**	**0,34÷0,52**
Сертиндол	**0,39**	**0,26÷0,52**
Зипрасидон	**0,39**	**0,30÷0,49**
Хлорпромазин	**0,38**	**0,23÷0,54**
Азенапин	**0,38**	**0,25÷0,51**

* Значение показывает преимущество (величину эффекта) активного препарата по сравнению с плацебо — более высокое значение соответствует большей эффективности (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 3. Иерархия общей эффективности антипсихотиков (стандартизированная разность средних*) при их прямом сопоставлении

		Препарат 1											
		Кло	**Ами**	**Ола**	**Рис**	**Пал**	**Гал**	**Кве**	**Ари**	**Сер**	**Зип**	**Хло**	**Азе**
Препарат 2	Кло												
	Ами	**0,22**											
	Ола	**0,29**	0,07										
	Рис	**0,32**	0,09	0,03									
	Пал	**0,38**	**0,16**	0,09	0,07								
	Гал	**0,43**	**0,21**	0,10	**0,11**	0,05							
	Кве	**0,44**	**0,22**	**0,14**	**0,13**	0,06	0,01						
	Ари	**0,45**	**0,23**	**0,15**	**0,13**	0,07	0,02	0,01					
	Сер	**0,49**	**0,27**	**0,16**	**0,17**	0,10	0,06	0,04	0,04				
	Зип	**0,49**	**0,26**	**0,20**	**0,17**	0,11	0,05	0,04	0,04	0,00			
	Хло	**0,50**	**0,27**	**0,21**	**0,18**	0,11	0,07	0,05	0,05	0,01	0,01		
	Азе	**0,50**	**0,27**	**0,21**	**0,18**	0,11	0,07	0,05	0,05	0,01	0,01	0,00	
	Пла	**0,88**	**0,66**	**0,59**	**0,56**	**0,50**	**0,49**	**0,45**	**0,43**	**0,39**	**0,39**	**0,38**	**0,38**

* Значение показывает преимущество препарата 1 перед препаратом 2 — большее значение соответствует более выраженным различиям в эффективности.

Примечания. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые показатели. Здесь и далее: ами — амисульприд, ола — оланзапин, рис — рисперидон, пал — палиперидон, гал — галоперидол, кве — кветиапин, ари — арипипразол, сер — сертиндол, зип — зипрасидон, хло — хлорпромазин, азе — азенапин, пла — плацебо (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 4. Иерархия антипсихотиков по выраженности седативного эффекта в сравнении с плацебо

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Палиперидон	1,40	0,85÷2,19
Амисульприд	1,42	0,72÷2,51
Сертиндол	1,53	0,82÷2,62
Арипипразол	1,84	1,05÷3,05
Рисперидон	2,45	1,76÷3,35
Галоперидол	2,76	2,04÷3,66
Азенапин	3,28	1,37÷6,69

Окончание табл. 4

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Оланзапин	3,34	2,46÷4,50
Кветиапин	3,76	2,68÷5,19
Зипрасидон	3,80	2,58÷5,42
Хлорпромазин	7,56	4,78÷1,53
Клозапин	8,82	4,72÷15,06

* Значение показывает выраженность седативного влияния (величину эффекта) при применении активного препарата по сравнению с плацебо — более высокое значение отражает большую вероятность развития седативного эффекта (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 5. Иерархия антипсихотиков (отношение шансов) по седативному эффекту при их прямом сопоставлении

		Препарат 1											
		Пла	**Ами**	**Пал**	**Сер**	**Ари**	**Рис**	**Гал**	**Азе**	**Ола**	**Кве**	**Зип**	**Хло**
Препарат 2	Пла												
	Ами	1,42											
	Пал	1,40	1,09										
	Сер	1,53	1,18	1,15									
	Ари	**1,84**	1,42	1,38	1,30								
	Рис	**2,45**	1,88	**1,84**	1,73	1,42							
	Гал	**2,76**	**2,12**	**2,08**	**1,94**	1,61	1,14						
	Азе	**3,28**	2,53	2,47	2,32	1,92	1,36	1,20					
	Ола	**3,34**	**2,57**	**2,50**	**2,36**	**1,95**	1,39	1,22	1,19				
	Кве	**3,26**	**2,90**	**2,83**	**2,66**	**2,20**	**1,56**	1,38	1,34	1,14			
	Зип	**3,80**	**2,92**	**2,85**	**2,68**	**2,20**	**1,58**	1,39	1,36	1,15	1,03		
	Хло	**7,56**	**5,86**	**5,70**	**5,36**	**2,42**	**3,15**	**2,78**	**2,71**	**2,31**	**2,05**	**2,05**	
	Кло	**8,82**	**6,81**	**6,64**	**6,24**	**5,15**	**3,67**	**3,23**	**3,15**	**2,68**	**2,39**	**2,39**	1,18

* Значение показывает величину эффекта в отношении выраженности седативного действия: чем выше показатель, тем более выражено седативное действие препарата 2 по сравнению с препаратом 1. Полужирным выделены статистически значимые показатели (модифицировано из Leucht S.et al., 2013).

Таблица 6. Иерархия выбывания пациентов из исследования различных антипсихотиков

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Амисульприд	0,43	0,32÷0,57
Оланзапин	0,46	0,41÷0,52
Клозапин	0,46	0,32÷0,65
Палиперидон	0,48	0,39÷0,58
Рисперидон	0,53	0,46÷0,60
Арипипразол	0,61	0,5÷0,72
Кветиапин	0,61	0,52÷0,71
Хлорпромазин	0,65	0,5÷0,84
Азенапин	0,69	0,54÷0,86
Зипрасидон	0,72	0,59÷0,86
Сертиндол	0,78	0,61÷0,98
Галоперидол	0,8	0,71÷0,90

* Значение показывает преимущество (величину эффекта) активного препарата по сравнению с плацебо — более высокое значение отражает приближение к плацебо по вероятности выбывания пациентов из исследования (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Как видно из приведенных данных, антипсихотики могут существенно различаться по седативным свойствам. Различия обнаруживаются и по выраженности общего терапевтического действия, однако полученная при анализе величина эффекта относительно невелика даже у препаратов, находящихся в крайних точках спектра.

На этапе поддерживающей и профилактической терапии особое значение приобретает соблюдение пациентами предписанного режима лечения. Известно, что до 75% больных частично или полностью некомплаентны, что является одной из основных причин повторных обострений симптоматики и зачастую приводит к госпитализации. Это обусловливает, казалось бы, однозначную необходимость использования инъекционных антипсихотиков длительного действия у некомплаентных больных, однако опасения развития побочных эффектов терапии при отсутствии возможности быстро отменить препарат являются сдерживающим фактором и отражаются на распространенности назначения данной группы лекарственных средств. Таким образом, при решении вопроса о назначении пациентам антипсихотиков пролонгированного

действия необходимо тщательно взвесить необходимость подобного лечения, его «выгоды» и потенциальный риск нежелательных явлений.

Безусловно, основным преимуществом дюрантных антипсихотиков является возможность контролировать соблюдение терапевтического режима и иметь точную информацию о пропуске очередной инъекции. Более того, даже при отказе пациента от продолжения инъекционной терапии концентрация лекарственного средства в крови снижается значительно медленнее, чем при прекращении приема таблетированных форм, что фактически исключает возможность резкого обрыва терапии, приводящего к обострению симптоматики.

Другими преимуществами инъекционных антипсихотиков пролонгированного действия являются более стабильная биодоступность, в большей степени предсказуемая концентрация в плазме без выраженных пиков, что положительно сказывается на переносимости лечения и соответственно на комплаентности пациентов. Можно также отметить отсутствие необходимости ежедневного приема лекарств (однако это нередко нивелируется распространенной практикой полипрагмазии в виде комбинации дюрантных нейролептиков и таблетированных форм препаратов или рассматривается пациентами как недостаток, связанный с ощущением избыточного контроля над ними и стигматизирующий их).

Отрицательные стороны применения дюрантных антипсихотиков, как это нередко бывает, являются продолжением их достоинств. Так, плавная фармакокинетика имеет своим следствием относительно медленное достижение устойчивого терапевтического уровня концентрации препарата в крови, обусловливая отсроченное начало его действия, удлиняя период подбора эффективной дозы и снижая гибкость терапии, в том числе в случае развития побочных эффектов и осложнений терапии. В связи с отсроченным наступлением терапевтического эффекта, а также неизвестной переносимостью препарата (если он ранее пациенту не назначался) в течение определенного периода времени, продолжительность которого различается у отдельных препаратов, необходимо использовать их таблетированные формы.

В целом показаниями для использования инъекционных пролонгов в первую очередь является некомплаентность больных, нуждающихся в поддерживающей терапии, особенно при наличии частых и длительных госпитализаций, а также в некоторых случаях плохой переносимости таблетированных форм, когда терапевтический эффект достигается за счет более низкой, но равномерной концентрации пролонгированного препарата в крови (у этих пациентов следует начинать лечение

с низких доз дюрантного антипсихотика для профилактики развития нежелательных явлений при невозможности быстро изменить терапию).

Лечение инъекционными препаратами пролонгированного действия показано пациентам с нестабильным психическим состоянием, частыми или внезапными обострениями психопатологической симптоматики, особенно когда в структуре расстройств имеют место антивитальные тенденции, опасное для окружающих поведение, императивный галлюциноз, бредовое поведение, импульсивность. В этих случаях чрезвычайно важны строгий контроль психофармакотерапии и наличие постоянного, предсказуемого уровня препарата в крови, что позволяет осуществлять профилактику подобных состояний, поддерживая ремиссию. Кроме того, дюрантные антипсихотики позволяют редуцировать психопатоподобную симптоматику, нередко сохраняющуюся в том числе и в рамках ремиссии и зачастую являющуюся причиной социальной дезадаптации больных и их повторных госпитализаций. В случаях медикаментозных ремиссий, когда при использовании пролонгов состояние больных стабилизировано в течение длительного времени, целесообразно многолетнее продолжение подобной терапии. У ряда пациентов с относительно неглубокими обострениями внебольничного уровня возможно купирование данных состояний путем укорочения сроков между инъекциями или увеличения дозы очередной инъекции пролонга.

В последние годы все чаще рассматривается вопрос о целесообразности назначения инъекционных антипсихотиков длительного действия (особенно часто речь идет об антипсихотиках II поколения) пациентам на начальных этапах заболевания. Не вдаваясь в подробное рассмотрение данного вопроса, можно отметить, что, несмотря на в целом скептическое отношение клиницистов к назначению пролонгов пациентам с первым психотическим эпизодом, в ряде случаев подобная тактика может оказаться эффективной. При этом показания для назначения дюрантных антипсихотиков в основном совпадают с таковыми для пациентов с более длительными сроками болезни, то есть речь идет о больных с остаточной после перенесенного приступа психопатологической симптоматикой, неустойчивостью достигнутой ремиссии или при ее более высоком качестве — тяжестью перенесенного приступа с быстро развивающимся и протекающим с грубыми нарушениями поведения психозом при полном или частичном несоблюдении режима поддерживающей и противорецидивной терапии. В этих случаях достижение за счет использования антипсихотиков пролонгированного действия высокого уровня приверженности лечению позволяет снизить

частоту повторных обострений и госпитализаций, что способствует минимизации биологической и социальной «токсичности» первых психотических приступов и таким образом улучшает клинический и социальный прогноз заболевания (особенно при своевременном присоединении психосоциальной терапии).

Ниже приводятся некоторые детали назначения инъекционных антипсихотиков длительного действия, зарегистрированных в Российской Федерации. Зуклопентиксола деканоат используется у больных с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, в том числе в случаях, когда в структуре обострения присутствуют ажитация, повышенное беспокойство, враждебность, агрессивность. Спектр психотропной активности галоперидола деканоата в целом соответствует таблетированной форме препарата. Флупентиксола деканоат в низких и средних дозах показан для купирования субпсихотических состояний, в структуре которых выражены нарушения мышления, сопровождающиеся апатией и анергией. В высоких дозах преобладает более выраженное собственно антипсихотическое действие. Флуфеназина деканоат назначают в качестве нейролептика с отчетливым антипсихотическим действием, обладающим активирующим и слабым седативным эффектом. Показания для назначения с целью поддерживающей и профилактической терапии рисперидона длительного действия аналогичны имеющимся у таблетированной формы (при этом следует учитывать, что при его однократном внутримышечном введении высвобождение активного вещества практически отсутствует в течение первых 3 нед; основное высвобождение происходит с 4-й по 6-ю неделю и снижается к 7-й неделе, в связи с чем пациент должен принимать дополнительный антипсихотический препарат в течение первых 3 нед после начала лечения рисперидоном длительного высвобождения). Применение палиперидона пальмитата (для ежемесячного введения) показано больным шизофренией с различными сроками заболевания, в том числе имеются данные о его успешном применении на начальных этапах болезни и у пациентов с проблемами комплаенса. Следует также отметить, что в настоящее время существует лекарственная форма палиперидона в виде суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия с частотой инъекций 1 раз в 3 мес.

В последние годы при выборе того или иного терапевтического подхода все большее внимание уделяется особенностям побочных эффектов и осложнений, отмечающимся при назначении различных антипсихотиков. С известной долей упрощения их можно разделить

на четыре группы: 1) неврологические (экстрапирамидные) расстройства; 2) психические побочные действия и осложнения; 3) расстройства функции автономной нервной системы и 4) метаболические и эндокринные нарушения.

Экстрапирамидная симптоматика описана с момента появления нейролептиков и считалась неотъемлемой частью их психотропного действия, коррелирующей с выраженностью собственного антипсихотического эффекта. Однако с внедрением в практику атипичных антипсихотиков данный вывод подвергся пересмотру: новые препараты, хотя и оказались не полностью лишенными способности вызывать экстрапирамидную неврологическую симптоматику, ее выраженность в большинстве случаев оказалась меньше, чем при назначении «старых» препаратов (табл. 7). Наиболее выраженные отличия от плацебо обнаруживаются при применении галоперидола; кроме того, статистически значимые результаты по сравнению с плацебо выявляются у хлорпромазина, рисперидона, палиперидона и зипрасидона. При этом клозапин, относящийся к наиболее мощным антипсихотикам, вызывает экстрапирамидную симптоматику крайне редко, как правило, у лиц с существенной органической недостаточностью. При применении атипичных антипсихотиков зипрасидона, рисперидона и палиперидона, обладающих выраженным антипсихотическим действием, сопоставимым с эффективностью галоперидола (табл. 3), экстрапирамидная симптоматика хотя и может развиваться, вероятность ее возникновения значительно ниже (отношение шансов 2,94; 2,63 и 2,27 соответственно; $p < 0,05$), чем при назначении последнего.

Таблица 7. Иерархия антипсихотиков по развитию экстрапирамидных побочных эффектов

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Клозапин	0,3	0,12÷0,62
Сертиндол	0,81	0,47÷1,3
Оланзапин	1,00	0,73÷1,33
Кветиапин	1,01	0,68÷1,44
Арипипразол	1,20	0,73÷1,85
Амисульприд	1,60	0,88÷2,65
Зипрасидон	1,61**	1,05÷2,37

Окончание табл. 7

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Азенапин	1,66	0,85÷2,93
Палиперидон	1,81**	1,17÷2,69
Рисперидон	2,09**	1,54÷2,78
Хлорпромазин	2,65**	1,33÷4,76
Галоперидол	4,76**	3,70÷6,04

* Значение показывает вероятность развития экстрапирамидных побочных эффектов (величину эффекта) при применении активного препарата по сравнению с плацебо — более высокое значение отражает большую вероятность развития экстрапирамидной симптоматики; ** $p < 0,05$ (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Экстрапирамидная нейролептическая симптоматика подразделяется на острую дистонию, острую акатизию, лекарственный (нейролептический) паркинсонизм и позднюю дискинезию. Острая дистония (острая дискинезия) отмечается на начальных этапах терапии нейролептиками (в первые 7–10 дней назначения или повышения дозы антипсихотика) и характеризуется внезапным развитием в виде пароксизма спазма различных групп мышц (реже отмечается постепенное, подострое развитие симптоматики). Могут иметь место повторные и многократные экстрапирамидные кризы с одной и той же стереотипной локализацией. Выделяют локальные и генерализованные кризы (Гурович И.Я., 1971). К первым относятся: 1) окулогирные кризы (насильственное содружественное отведение глазных яблок, продолжающееся от нескольких минут до нескольких часов); 2) тризм (плотное сжатие челюстей); 3) синдром Куленкампфа–Тарнова (ларингоспазм, фарингоспазм, ощущение утолщения языка и его высовывание, затруднение дыхания, глотания, речи); 4) тортиколлис (кривошея); 5) торсионный спазм (искривление тела по типу вращения вокруг продольной оси, вращательный спазм); 6) тоническое сокращение других групп мышц. Острая дистония бывает болезненной (особенно когда задействованы крупные группы мышц), может вовлекать несколько мышечных областей, приводить к травмам (повреждению языка, сломанным зубам, вывиху височно-нижнечелюстного сустава). Синдром Кулимпкамфа–Тарнова опасен для жизни (удушье вследствие спазма глоточной мускулатуры).

К генерализованным кризам относятся: 1) кризы моторного возбуждения, сопровождающиеся аффектом страха, тревоги, суженного сознания и 2) вегетативно-экстрапирамидные кризы (профузный пот, гиперсаливация, слезотечение, повышение или резкое падение артериального давления, иногда повышение температуры), нередко сочетающиеся друг с другом.

Описанные состояния зачастую имеют отчетливый истероформный налет (больные принимают страстные позы, отмечаются выразительность, утрированность эмоциональных реакций, повышенная внушаемость), что, однако, не противоречит нейролептическому генезу развития данной симптоматики.

Нейролептическая акатизия — состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться и сопровождающееся мучительным чувством дискомфорта и беспокойства («нейролептическая дисфория»). Данное расстройство, как правило, развивается в течение первого месяца приема антипсихотика или при повышении дозы, однако возможно его появление и в более поздние сроки. Потребность в движении носит неотступный характер: пациент ерзает на стуле, постоянно меняет позу, иногда встает, просит разрешения пройтись по кабинету. Характерным симптомом является топтание на месте, переминание с ноги на ногу. В постели никак не удается найти удобную позу, появляется стремление ворочаться, перебирать ногами (симптом «беспокойных ног»). В развернутых случаях больной практически постоянно находится в движении.

Наряду с двигательным беспокойством имеет место выраженное чувство напряженности, невозможность расслабиться, раздражительность, в ряде случаев до отчетливой реакции гнева; появляются тревога, страх. Данные переживания носят крайне неприятный, иногда мучительный характер и из-за их непереносимости могут приводить к суицидальным попыткам.

Нейролептический паркинсонизм характеризуется острым либо подострым развитием, проявляясь через несколько недель или месяцев после назначения антипсихотиков в виде гипокинезии, мышечной ригидности, тремора покоя и постуральных расстройств. Для пациентов характерны застывания, шаркающая, семенящая походка, затруднения при начале ходьбы (пациент некоторое время топчется на месте, как бы разгоняясь) и трудности прекращения движения, остановки. Отмечаются повышение мышечного тонуса конечностей, симптом «зубчатого колеса» (движения в суставах конечностей, особенно мелких,

совершаются не плавно, а толчками), характерна позиция рук — они полусогнуты в локтях и прижаты к туловищу или висят «плетью», не совершая содружественных движений при ходьбе; мышцы туловища также напряжены (поза напоминает застывшую восковую статую, «как аршин проглотил»), иногда с заметной неустойчивостью.

Характерен постурально-кинетический тремор, вовлекающий различные группы мышц: конечностей, головы, языка. Типичны вовлеченность оральной области — больной как бы совершает жевательные движения («синдром кролика»), а также характерные движения пальцев рук, напоминающие скатывание пилюль. Тремор нередко усиливается при волнении или в присутствии медицинского персонала.

В зависимости от преобладания той или иной симптоматики выделяют акинето-ригидный, гиперкинетический и гиперкинето-ригидный варианты синдрома лекарственного паркинсонизма. Кроме того, необходимо отметить наличие вегетативных реакций (потливость, сальность лица, себорея), а также отчетливый психический компонент: больные становятся назойливыми, многократно подходят с одними и теми же вопросами, на которые уже получили ответ, легко раздражаются, обнаруживая дисфорические реакции.

Поздняя (тардивная) дискинезия — насильственные непроизвольные движения, возникающие после длительного приема антипсихотиков (не менее 3 мес) при снижении их дозы или после их отмены. У таких больных обычно на фоне лечения нейролептиками довольно быстро развивается выраженная и затяжная экстрапирамидная симптоматика. Отмена препаратов в этих случаях, как правило, приводит к постепенному уменьшению выраженности лекарственного паркинсонизма. Однако наряду с уменьшением мышечной скованности и снижением мышечного тонуса развиваются гиперкинезы, на первых порах сопровождающиеся беспокойством и субъективно тягостным ощущением, однако в дальнейшем приобретающие однообразный характер и нередко теряющие мучительный характер. Наиболее характерны букко-лингво-мастикаторный и оральный гиперкинезы, проявляющиеся надуванием щек, подниманием, нахмуриванием бровей, зажмуриванием глаз, вытягиванием губ в виде хоботка, жевательных, сосущих, чмокающих движений, высовыванием языка. Хореиформные гиперкинезы выражены в дистальных отделах конечностей и характеризуются неритмичными, резкими, крупноразмашистыми движениями с вращательным компонентом (баллизм). Также имеют место атетоидные движения пальцев рук. Неудержимое стремление ходить

(тасикинезия) сочетается со стереотипным попеременным поднимание и опусканием ног, сохраняющимся и в положении лежа (Гурович И.Я., 1971). Отмечаются поднимание плеч, выпячивание груди, движения таза. Больные совершают как бы «лишние» движения: разводят руки, потирают ладони, сжимают и разжимают пальцы, приплясывают (сальтаторные гиперкинезы). Имеет место неравномерность мышечного тонуса (симптом «зубчатого колеса»). Спазмы дыхательной мускулатуры проявляются отрывистой речью, придыханием и охриплостью голоса.

Злокачественный нейролептический синдром представляет собой достаточно редкое, однако тяжелое и угрожающее жизни осложнение антипсихотической терапии (наиболее часто возникает при назначении галоперидола), протекающее с развитием центральной гипертермии, нарушением сознания, повышением мышечного тонуса и комплексом сомато-вегетативных расстройств (Малин Д.И., 2015). Температура повышается от субфебрильных значений (в легких случаях) до гиперпирексии, сопровождающейся тахикардией, увеличением частоты дыхания, нарушением показателей общего анализа крови (увеличение скорости оседания эритроцитов до 40–70 мм/ч, лейкоцитоз, лимфопения), повышением уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы, электролитными нарушениями. Отмечается ступор с оцепенением и негативизмом, сменяющийся эпизодами (преимущественно в вечернее время) возбуждения с импульсивностью, речевыми и двигательными стереотипиями. В тяжелых случаях помрачение сознания достигает степени аментивноподобного. Течение злокачественного нейролептического синдрома может осложняться пневмонией, сердечными аритмиями, отеком легких и мозга, тромбогеморрагическим синдромом, а также генерализованной аллергической реакцией с буллезным дерматитом. Для диагностики злокачественного нейролептического синдрома необходимо исключить наличие инфекционных заболеваний и фебрильных приступов шизофрении (последнее на практике зачастую представляет значительные трудности).

Терапия нейролептического экстрапирамидного синдрома включает перечисленные ниже подходы.

Острая дистония: 1) назначение биперидена, тригексифенидила, амантадина сульфата; 2) назначение дифенгидрамина (димедрола); 3) назначение бензодиазепинов; 4) назначение витаминов группы В; 5) при сохраняющихся расстройствах перевод на препарат с меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты.

Акатизия: 1) назначение β-адреноблокаторов; 2) назначение бипериден, тригексифенидила, амантадина сульфата; 3) назначение бензодиазепинов; 4) при сохраняющихся расстройствах перевод на препарат с меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты.

Нейролептический паркинсонизм:1) снижение дозы антипсихотика или замена его на другой препарат с меньшей способностью вызывать экстрапирамидные побочные эффекты; 2) назначение тригексифенидила, бипериден или амантадина сульфата; 3) назначение витаминов группы В; препараты леводопы, как правило, при лечении нейролептического паркинсонизма неэффективны.

Поздняя дискинезия: 1) по возможности прекращение приема антипсихотика (медленная отмена); 2) отмена холинолитиков; 3) витаминотерапия С, Е; 4) продолжение лечения атипичным антипсихотиком.

Злокачественный нейролептический синдром: 1) отмена антипсихотика; 2) детоксикационная, инфузионная, гомеостатическая терапия, плазмаферез; 3) мышечные релаксанты (дантролен); 4) непрямые агонисты дофамина (бромокриптин); 5) электросудорожная терапия.

К психическим побочным эффектам и осложнениям терапии относятся: 1) транзиторные обострения симптоматики психоза; 2) эпизоды кататоно-гебефренного или маниакально-гебефренного возбуждения; 3) инверсия аффекта; 4) нейролептические депрессии; 5) психофармакологический делирий (Гурович И.Я., 1971).

Транзиторные обострения психопатологической симптоматики, возникающие в процессе антипсихотической терапии, связаны с экстрапирамидными расстройствами. Они проявляются в виде внезапного усиления имеющейся психотической симптоматики с приступами психомоторного возбуждения и экстрапирамидными пароксизмальными дискинезиями. Характерна выраженная напряженность аффекта, охваченность переживаниями, нередко сопровождающаяся агрессией и суженным состоянием сознания. Длительность таких кризов составляет 15–30 мин, и они могут развиваться многократно. Однако возможны и длительные обострения, связанные с острым экстрапирамидным синдромом, которые могут продолжаться от 1 до 6 дней. Характерной особенностью этих состояний является их быстрое купирование при назначении корректоров.

В качестве побочных эффектов терапии нейролептиками специально выделяются эпизоды кататоно-гебефренного и маниакально-гебефренного возбуждения, отражающие трансформацию в процессе

лечения имеющихся в клинической картине заболевания ступорозных кататонических расстройств. Появление подобной симптоматики рассматривается как парадоксальный нежелательный эффект антипсихотической терапии (Гурович И.Я., 1971). В этих случаях кататоническая заторможенность в течение нескольких дней сменяется явлениями расторможенности с выраженным гебефренным налетом, усиливающимся при повышении доз нейролептика (в большей степени это характерно для препаратов с выраженным инцизивным и стимулирующим эффектом). Характерно раннее возникновение экстрапирамидной симптоматики и постепенное присоединение раздражительности, нетерпеливости, назойливости, нередко со вспышками раздражительно-злобного аффекта с эксплозивностью и агрессией. В этих случаях целесообразно рассмотреть вопрос замены антипсихотика на препарат с более выраженным седативным эффектом.

В процессе антипсихотической терапии могут развиваться так называемые качели-реакции, выражающиеся в смене ведущего аффекта на противоположный, что зависит как от собственно используемого психотропного средства, так и от особенностей течения заболевания. Характерной особенностью этих состояний является быстрый, отмечаемый уже на начальном этапе лечения (иногда буквально с первых приемов препарата) переход аффективной составляющей в свою противоположность, в том числе без видимой редукции галлюцинаторно-бредовых расстройств. Продолжение терапии в этих случаях нередко сопровождается повторной сменой аффекта. Следует также обратить внимание, что в части наблюдений качели-реакции развиваются в тесной связи с экстрапирамидной симптоматикой.

Отдельного упоминания заслуживают нейролептические депрессии. Их развитие бывает связано с особенностью терапевтического действия некоторых препаратов (например, хлорпромазина, но не только), может проявляться в виде «затягивания» имеющейся депрессивной симптоматики и, наконец, они могут сохраняться после купирования галлюцинаторно-бредовых расстройств как «расщепленный» феномен («расщепление» синдрома). Нередко наличие нейролептических депрессий сочетается с отчетливой экстрапирамидной симптоматикой.

Психофармакологический делирий представляет собой осложнение терапии (в том числе и при использовании антипсихотиков, а также корректоров), обусловленное наличием в спектре рецепторного действия препаратов выраженного холинолитического эффекта. В ряде случаев развитию данного осложнения предшествуют сухость во рту,

расширение зрачков с нечеткостью, расплывчатостью зрения, запоры, затруднения мочеиспускания, тремор. Делириозные состояния проявляются в виде эпизодов спутанности, первоначально отмечающихся преимущественно при пробуждении/засыпании, а в дальнейшем наблюдающихся и в течение дня, однако наиболее часто — в вечернее и ночное время. Больные дезориентированы (в месте и времени), тревожны, суетливы. Нередко бывают возбуждены, стремятся куда-то бежать, могут проявлять физическую агрессию при попытке помешать им. Отмечаются сценоподобные зрительные и слуховые галлюцинации. Развитие подобного состояния требует отмены препарата, вызвавшего данного осложнение, необходимо осуществление контроля соматических функций и коррекции соответствующих нарушений.

Расстройства функции автономной нервной системы при применении антипсихотиков, как правило, преходящи. Например, нередко отмечается гипотензивный эффект, преимущественно носящий ортостатический характер (возможны ортостатические коллапсы). Еще одним проявлением данной группы нежелательных явлений терапии является тахикардия или (реже) брадикардия. Существенное значение в последние годы придается нарушению внутрисердечной проводимости, в частности увеличению интервала *QT*, удлинение которого выше критических значений может способствовать развитию фатальной желудочковой аритмии типа «пируэт» (torsade de pointes) и быть причиной внезапной смерти. На практике имеет значение показатель интервала *QT*, скорректированный на частоту сердечных сокращений. Скорректированные значения определяют по формулам Базетта (1) или Фредерика (2):

$$QTc(B) = \frac{QT}{\sqrt{RR}}\ , \qquad (1)$$

$$QTc(F) = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}\ , \qquad (2)$$

где *QTc* — скорректированный на частоту сердечных сокращений интервал *QT*; *RR* — расстояние между комплексами *QRS*, выраженное в секундах.

В норме значение *QT*с должно составлять менее 430 мс для мужчин и 450 мс для женщин; пограничные значения: 430–450 и 450–470 мс соответственно; отклонение от нормы: >450 мс для мужчин и >470 мс для женщин, а также увеличение от исходных значений >60 мс. Значение выше 500 мс является однозначным показанием для отмены препарата.

Из сказанного становится очевидной необходимость регулярного проведения электрокардиографии (на начальном этапе назначения антипсихотика — 1 раз в месяц; для препаратов с высоким риском удлинения интервала *QT* возможно более частое обследование при подборе дозы; далее — 1 раз в квартал и при наличии стабильной антипсихотической терапии — 1 раз в год).

В табл. 8 и 9 приведено распределение антипсихотиков по потенциальному влиянию на удлинение интервала *QT*. Следует также отметить, что выраженное влияние на удлинение интервала *QT* имеется еще у одного антипсихотика, не вошедшего в анализ, результаты которого представлены в таблицах 8 и 9, — у тиоридазина, что необходимо учитывать при назначении его пациентам, особенно пожилого возраста. При этом для него, как и для других антипсихотиков, характерен дозозависимый эффект — при снижении дозы препарата данное нарушение нивелируется.

Таблица 8. Иерархия антипсихотиков по влиянию на удлинение интервала *QT*c

Иерархия препаратов	Отношение шансов по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Арипипразол	0,01	–0,13÷0,15
Палиперидон	0,05	–0,18÷0,26
Галоперидол	0,11	0,03÷0,19
Кветиапин	0,17	0,06÷0,29
Оланзапин	0,22	0,11÷0,31
Рисперидон	0,25	0,15÷0,36
Азенапин	0,30	–0,04÷0,65
Зипрасидон	0,41	0,31÷0,51
Амисульприд**	0,66	0,39÷0,91
Сертиндол	0,90	0,76÷1,02
Клозапин (нет данных)	–	–
Хлорпромазин (нет данных)	–	–

* Значение показывает выраженность (величину эффекта) увеличения интервала *QT*c при применении активного препарата по сравнению с плацебо — более высокое значение отражает большее влияние препарата на удлинение интервала *QT*c, ** при передозировке (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 9. Иерархия антипсихотиков (стандартизированная разность средних) по влиянию на удлинение интервала *QT*c при их прямом сопоставлении

		Препарат 1										
		Ари	**Пла**	**Пал**	**Гал**	**Кве**	**Ола**	**Рис**	**Азе**	**Зип**	**Ами**	**Сер**
Препарат 2	Ари											
	Пла	–0,01										
	Пал	0,04	0,05									
	Гал	0,10	**0,11**	0,06								
	Кве	0,17	**0,17**	0,13	0,07							
	Ола	**0,21**	**0,22**	**0,17**	**0,11**	0,04						
	Рис	**0,25**	**0,25**	0,21	**0,14**	0,08	0,04					
	Азе	0,29	**0,30**	0,25	0,19	0,12	0,08	0,05				
	Зип	**0,40**	**0,41**	**0,37**	**0,30**	**0,24**	**0,20**	**0,16**	0,11			
	Ами	**0,65**	**0,66**	**0,61**	**0,55**	**0,48**	**0,44**	**0,41**	0,36	0,25		
	Сер	**0,89**	**0,90**	**0,85**	**0,79**	**0,72**	**0,68**	**0,64**	**0,60**	**0,49**	0,24	
	Хло	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

* Значение показывает преимущество (величину эффекта) препарата 1 по сравнению с препаратом 2 — меньшее значение соответствует меньшим различиям по влиянию на интервал *QT*c. Полужирным выделены статистически значимые показатели (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Другими реакциями, которые могут наблюдаться при применении антипсихотиков, являются гипергидроз, себорея, угревая сыпь, набухание слизистой оболочки носа с затруднением носового дыхания, повышенная саливация, проявления гиповитаминоза (сухой, обложенный или «малиновый» язык, «запекшиеся» губы, «заеды» в уголках рта). В последнем случае рекомендуются назначение витаминов группы B, C и PP, обработка полости рта. При гиперсаливации (часто наблюдается при применении клозапина) можно использовать β-адреноблокаторы. Иногда при лечении нейролептиками наблюдаются нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, а также задержка мочеиспускания, связанная со спазмом сфинктера и атонией мочевого пузыря. В этих случаях назначаются холинолитические средства, проводится катетеризация мочевого пузыря.

Среди других, относительно редко встречающихся побочных эффектов антипсихотической терапии можно отметить кожные реакции в виде фотосенситивности, дерматитов, ангионевротических отеков. Описаны нейролептические гепатиты. Существенного внимания заслуживают гематологические осложнения. При этом необходимо обратить внимание на то, что практически все антипсихотики в большей или меньшей степени могут оказывать угнетающее влияние на различные ростки костного мозга. Соответственно могут наблюдаться анемия, тромбоцитопения, но наиболее часто — лейкопения (гранулоцитопения). Весьма опасным, угрожающим жизни осложнением является агранулоцитоз. Наиболее высок риск его развития при терапии клозапином, что обусловливает необходимость строгого контроля содержания лейкоцитов крови: в первые 18 нед применения препарата еженедельно, в дальнейшем — 1 раз в месяц на протяжении всего периода его приема.

С широким внедрением в клиническую практику атипичных антипсихотиков особое значение приобрели побочные эффекты терапии, связанные с метаболическими и эндокринными нарушениями. В значительной степени это обусловлено еще и тем, что указанные расстройства являются факторами риска развития широкого круга тяжелых соматических заболеваний (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет и др.), способствующих сокращению продолжительности жизни пациентов. В связи с этим при проведении антипсихотической терапии необходимо регулярное мониторирование индекса массы тела, измерение объема талии, а также лабораторных показателей глюкозо-жирового обмена и функции печени (глюкоза крови или уровень гликированного гемоглобина, холестерин — соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности, трансаминазы).

Индекс массы тела рассчитывается по формуле

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m — масса тела, кг; h — рост, м.

Нормативные значения индекса массы тела в значительной степени зависят от пола и возраста, однако для упрощения анализа можно воспользоваться данными Всемирной организации здравоохранения, не учитывающими эти факторы (табл. 10).

Таблица 10. Оценка различных значений индекса массы тела (BMI Classification)

Категория	Индекс массы тела
Выраженный дефицит массы тела	Менее 18,5
Нормальные значения	18,5–25
Повышенная масса тела	25–30
Ожирение I степени	30–35
Ожирение II степени	35–40
Ожирение III степени	Выше 40

В табл. 11 и 12 приводятся данные о влиянии различных антипсихотиков на прибавку массы тела.

Таблица 11. Иерархия антипсихотиков по влиянию на массу тела

Иерархия препаратов	Величина эффекта (стандартизированная разность средних) по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Галоперидол	0,09	–0,00÷0,17
Зипрасидон	0,10	–0,02÷0,22
Арипипразол	0,17	0,05÷0,28
Амисульприд	0,20	0,05÷0,35
Азенапин	0,23	0,07÷0,39
Палиперидон	0,38	0,27÷0,48
Рисперидон	0,42	0,33÷0,50
Кветиапин	0,43	0,34÷0,53
Сертиндол	0,53	0,38÷0,68
Хлорпромазин	0,55	0,34÷0,76
Клозапин	0,65	0,31÷0,99
Оланзапин	0,74	0,67÷0,81

* Значение показывает отличие активного препарата от плацебо — большее значение отражает более выраженное отличие по влиянию на массу тела (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 12. Иерархия антипсихотиков (стандартизированная разность средних*) по влиянию на массу тела при их прямом сопоставлении

		Препарат 1											
		Пла	**Гал**	**Зип**	**Ари**	**Ами**	**Азе**	**Пал**	**Рис**	**Кве**	**Сер**	**Хло**	**Кло**
Препарат 2	Пла												
	Гал	0,09											
	Зип	0,10	0,01										
	Ари	**0,17**	0,08	0,07									
	Ами	**0,20**	0,11	0,10	0,03								
	Азе	**0,23**	0,14	0,13	0,06	0,03							
	Пал	**0,38**	**0,29**	**0,28**	**0,21**	**0,18**	0,15						
	Рис	**0,42**	**0,33**	**0,32**	**0,25**	**0,22**	**0,19**	0,04					
	Кве	**0,43**	**0,34**	**0,33**	**0,26**	**0,23**	**0,20**	0,05	0,01				
	Сер	**0,53**	**0,45**	**0,43**	**0,37**	**0,33**	**0,30**	0,15	0,11	0,10			
	Хло	**0,55**	**0,46**	**0,45**	**0,38**	**0,35**	**0,32**	0,17	0,13	0,12	0,02		
	Кло	**0,65**	**0,57**	**0,55**	**0,49**	**0,45**	**0,42**	0,27	0,23	0,22	0,12	0,10	
	Ола	**0,74**	**0,65**	**0,64**	**0,57**	**0,54**	**0,51**	**0,36**	**0,32**	**0,31**	**0,21**	0,19	0,09

* Значение показывает преимущество (величину эффекта) препарата 1 по сравнению с препаратом 2 — меньшее значение соответствует меньшим различиям по влиянию на массу тела. Полужирным выделены статистически значимые показатели (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Еще одним важным показателем, который необходимо мониторировать при назначении антипсихотической терапии, является уровень пролактина. Следует отметить, что его повышение не во всех случаях имеет внешние, видимые проявления (например, в виде гинекомастии и галактореи, причем как у женщин, так и мужчин), однако клинические последствия могут быть «скрытыми» и приводить к серьезным расстройствам: остеопорозу (с последующими «неожиданными» переломами), дисменорее, снижению либидо и потенции, аноргазмии. Таким образом, повышение уровня пролактина вследствие применения антипсихотиков требует соответствующего лечения. В частности,

в качестве лекарственных препаратов используются бромокриптин и каберголин.

Распределение антипсихотиков по влиянию на уровень пролактина представлено в табл. 13 и 14. При этом следует обратить внимание на одно из распространенных заблуждений, состоящих в утверждении, что метаболические и эндокринные нарушения присущи преимущественно атипичным анипсихотикам: из приведенных данных видно, что одним из наиболее существенно влияющих на уровень пролактина препаратов является «старый» нейролептик галоперидол, широко используемый в клинической практике, однако весьма редко «тестируемый» в этом отношении.

Таблица 13. Иерархия антипсихотиков по влиянию на уровень пролактина

Иерархия препаратов	Стандартизированная разность средних по сравнению с плацебо*	95% доверительный интервал
Арипипразол	**–0,22**	**–0,46÷0,03**
Кветиапин	**–0,05**	**–0,23÷0,13**
Азенапин	**0,12**	**–0,12÷0,37**
Оланзапин	**0,14**	**0,00÷0,28**
Хлорпромазин	**0,16**	**–0,48÷0,80**
Зипрасидон	**0,25**	**0,01÷0,49**
Сертиндол	**0,45**	**0,16÷0,74**
Галоперидол	**0,70**	**0,56÷0,85**
Рисперидон	**1,23**	**1,06÷1,40**
Палиперидон	**1,30**	**1,08÷1,51**
Амисульприд (нет данных)	**–**	**–**
Клозапин (нет данных)	**–**	**–**

* Значение показывает отличие активного препарата от плацебо — более высокое значение отражает большее отличие; отрицательное значение указывает на снижение среднего уровня пролактина по сравнению с плацебо (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Таблица 14. Иерархия антипсихотиков (стандартизированная разность средних*) по влиянию на изменение уровня пролактина при их прямом сопоставлении

		Препарат 1										
		Ари	**Кве**	**Пла**	**Азе**	**Ола**	**Хло**	**Зип**	**Сер**	**Гал**	**Рис**	**Пал**
Препарат 2	Ари											
	Кве	0,17										
	Пла	0,22	0,05									
	Азе	0,34	0,17	0,12								
	Ола	**0,35**	0,19	**0,14**	0,02							
	Хло	**0,38**	0,21	0,16	0,04	0,02						
	Зип	**0,47**	**0,30**	**0,25**	0,13	0,11	0,09					
	Сер	**0,66**	**0,50**	**0,45**	0,33	**0,31**	0,29	0,20				
	Гал	**0,92**	**0,75**	**0,70**	**0,58**	**0,56**	0,54	**0,45**	0,25			
	Рис	**1,45**	**1,28**	**1,23**	**1,11**	**1,09**	**1,07**	**0,98**	**0,78**	**0,53**		
	Пал	**1,51**	**1,35**	**1,30**	**1,18**	**0,16**	**1,14**	**1,05**	**0,85**	**0,85**	0,07	
	Ами**	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

* Значение показывает преимущество (величину эффекта) препарата 1 по сравнению с препаратом 2 — меньшее значение соответствует меньшим различиям по влиянию на уровень пролактина.

** Авторы цитируемого метаанализа указывают, что отсутствуют исследования, соответствующие его требованиям и позволяющие сделать доказательные выводы, касающиеся сопоставления амисульприда с другими антипсихотиками в отношении изменения уровня пролактина, однако отмечают, что существенное влияние препарата на его повышение «хорошо известно». Полужирным выделены статистически значимые показатели (модифицировано из Leucht S. et al., 2013).

Психофармакотерапия женщин в период беременности

Очевидно, что при возможности следует избегать назначения психотропных средств женщинам в период беременности. Однако нередко назначение подобной терапии является необходимостью, что обусловлено психическим состоянием будущей матери. В этом отношении можно выделить два аспекта: во-первых, собственно тяжелое психическое состояние пациентки (или высокий риск его развития при отказе от терапии), требующее в том числе психиатрических мер

недобровольного характера, и, во вторых — опасность для плода, развивающаяся вследствие обусловленных психопатологической симптоматикой грубых нарушений поведения беременной (используется даже термин «права нерожденных детей», когда рассматривается необходимость лечения с целью предотвращения неблагоприятных последствий для развития плода). В целом назначение психотропных препаратов считается допустимым, когда польза от их применения для матери и плода превышает потенциальный риск развития побочных эффектов и нежелательных явлений терапии.

Несмотря на возможное изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у женщин в период беременности, в целом их влияние на организм беременной аналогичен действию препаратов вне гестационного периода. Поэтому основной риск применения психотропных средств в период беременности связан преимущественно с влиянием на плод, который более чувствителен к экзогенным агентам, чем взрослый организм.

Существует несколько систем оценки пользы и нежелательных явлений при необходимости назначения психотропных средств в период беременности. Одна из них, разработанная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), включает шесть уровней безопасности (www.drugs.com). К категории А относятся препараты, для которых в хорошо контролируемых исследованиях не получено достаточных доказательств их тератогенного действия в I триместр беременности при отсутствии данных их тератогенного действия и на более поздних сроках. Критерии категории В: недостаточное количество данных для доказательств тератогенного действия на плод при исследованиях на животных при отсутствии контролируемых исследований с участием женщин или выявленные побочные действия у животных, однако у людей при проведении контролируемых исследований доказательств неблагоприятного влияния на плод на любом сроке беременности недостаточно. Категория С: исследования на животных выявляют неблагоприятное влияние на плод при отсутствии хорошо контролируемых исследований у людей, однако возможный положительный эффект от лечения дает основание для назначения препарата, несмотря на потенциальный риск. Категория D: имеются доказательства риска для плода, полученные в исследованиях и при применении на практике, однако потенциальные положительные стороны его применения, перевешивающие возможный риск осложнений, дают основания для его назначения. Категория Х: исследования

на людях и животных демонстрируют негативное влияние на плод и риск применения препарата перевешивает потенциальные преимущества. Категория N: отсутствие данных.

Антипсихотики легко проникают через плаценту и быстро обнаруживаются в тканях плода и амниотической жидкости. Однако считается, что они, как правило, не вызывают значительных пороков развития у детей, рожденных от матерей, принимавших их во время беременности. В частности, данные популяционных исследований (более 50 тыс. наблюдений) не обнаруживают статистически значимого увеличения частоты врожденных уродств у новорожденных в случаях лечения женщин в период беременности традиционными нейролептиками, в том числе используемыми в качестве противорвотного средства [галоперидол (категория C) и хлорпромазин (категория N) в небольших дозах иногда используются в зарубежных странах для лечения неукротимой рвоты беременных]. Считается, что тератогенный риск данной группы препаратов не превышает таковой в общей популяции.

Кроме тератогенного действия антипсихотиков, указывается на возможность возникновения при их применении в поздние сроки беременности ряда функциональных нарушений (однако следует учитывать, что сообщения о подобной симптоматике крайне редки и носят лишь эпизодический характер). В частности, сообщается о единичных случаях развития у новорожденных синдрома отмены и экстрапирамидных нарушений. Считается, что хлорпромазин, угнетая ретикулярную формацию, может вызывать дыхательную недостаточность у детей, матери которых получали препарат на поздних сроках беременности. Этот эффект более вероятен при использовании высоких доз препарата (500 мг/день и выше). Описаны несколько случаев возникновения синдрома левоободочной кишки (функциональный парез кишечника) у новорожденных при применении их матерями антипсихотиков в период беременности. Этот эффект связывается с влиянием фенотиазинов на вегетативную нервную систему и угнетением перистальтики желудочно-кишечного тракта. Имеются сведения об изменении функции печени новорожденного при использовании антипсихотиков. У детей отмечаются гипербилирубинемия, желтушность и индуцирование ферментов, причем использование фенотиазинов в период родов увеличивает желтушность у недоношенных детей, в отличие от доношенных.

Достаточно сложным является изучение отсроченных последствий применения антипсихотиков в период беременности. В целом сообщается об отсутствии различий в уровне IQ и нарушений поведения у

детей дошкольного и младшего школьного возраста, подвергавшихся пренатальному воздействию фенотиазинов по сравнению с контрольной группой. Однако этот вопрос исследован недостаточно и требует дальнейшего изучения и более строгих методических подходов.

При сравнении традиционных нейролептиков (хлорпромазин, прохлорперазин, галоперидол, перфеназин, трифлуоперазин, тиоридазин, флупентиксол, флуфеназин) и атипичных антипсихотиков (АА) (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, арипипразол, палиперидон) значимых различий в их тератогенности не выявлено. Однако имеются данные, что при применении АА возрастает вероятность повышенной массы тела у новорожденных и их функциональной переношенности. В целом, однако, доминирует мнение об отсутствии увеличения числа нарушений развития у детей, матери которых во время беременности принимали АА, за исключением вероятности увеличения риска их возникновения при использовании в I триместр беременности (однако специфических нарушений в этих случаях не выявлено).

Применение клозапина в период беременности считается относительно безопасным, хотя и имеются сообщения об отдельных случаях гестационного диабета, различных аномалий развития и самопроизвольного прерывания беременности, однако однозначно определить генез данной патологии затруднительно. С учетом сказанного становится понятным отнесение клозапина, согласно классификации FDA, к категории B.

Оланзапин, кветиапин, рисперидон и зипрасидон по этой же классификации отнесены к категории C. Исследования на животных не выявили очевидных доказательств тератогенного действия данных препаратов. Следует отметить, что у кветиапина по сравнению с другими антипсихотиками самая низкая проницаемость плацентарного барьера при отсутствии изменений в фармакокинетике в период беременности. Считается, что препарат не оказывает сколько-нибудь доказанного тератогенного действия, несмотря на единичные случаи патологии у новорожденных, которые, однако, нельзя однозначно связать с его применением.

Антидепрессанты. Имеются отдельные сообщения о том, что при использовании женщинами в период беременности трициклических антидепрессантов у детей могут отмечаться врожденные скелетные аномалии, главным образом уродства конечностей. При применении трициклических антидепрессантов в поздние сроки беременности

у новорожденных могут отмечаться функциональные нарушения, связанные, в частности, с холинолитическим действием препаратов. У детей могут наблюдаться задержка мочи, тахикардия, дыхательные нарушения, периферический цианоз, повышение мышечного тонуса, тремор, клонические подергивания, вплоть до судорог. Однако, несмотря на наличие подобных данных, считается, что трициклические антидепрессанты при наличии весомых оснований допустимо применять, по крайней мере, в низких/средних дозах (категория C).

База данных FDA, ссылаясь на ряд крупных когортных исследований в США и Швеции, указывает, что в 1,5–2% случаев у детей, рожденных матерями, принимавшими во время беременности пароксетин (категория D), отмечались кардиоваскулярные мальформации (преимущественно незаращение межжелудочковой перегородки) по сравнению с 1% вероятностью в общей популяции и при применении других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Общее количество мальформаций при использовании беременными пароксетина составляло 4% по сравнению с 2%, обнаруживаемыми при назначении других антидепрессантов. Особенно выраженный тератогенный эффект отмечается при использовании данного препарата в I триместре беременности. Таким образом, при возможности целесообразно избегать применения пароксетина во время беременности (особенно в I триместре), его назначение оправдано только в случаях настоятельной необходимости при невозможности заменить на другой препарат.

Большинство остальных современных антидепрессантов принадлежат категории C, то есть возможный положительный эффект от лечения дает основания для назначения препарата, несмотря на потенциальный риск. Эпидемиологические данные указывают, что при использовании в период беременности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина увеличения частоты «больших аномалий развития» и некардиальной патологии не обнаруживается. Однако имеются данные о том, что при лечении сертралином и циталопрамом увеличивается вероятность развития незаращения межжелудочковой перегородки.

Описаны единичные функциональные нарушения у новорожденных, матери которых во время беременности принимали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или препараты двойного действия: тремор, повышение мышечного тонуса, диспептические явления, возбуждение и дыхательные нарушения. Данная патология сохранялась, как правило, на протяжении 2 дней ÷ 2 нед после родов.

База данных побочных эффектов FDA содержит 210 случаев «поведенческих» нарушений, потенциально связанных с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Из них 57 определяются как «неонатальный синдром отмены» (еще 37 случаев с аналогичной симптоматикой связываются не столько с синдромом отмены, сколько являются проявлением острой токсической реакции): 35 матерей получали во время беременности пароксетин, 8 — сертралин, 5 — циталопрам, 4 — флуоксетин, 3 — венлафаксин и 2 — флувоксамин. База данных Всемирной организации здравоохранения содержит 80 подобных случаев (51 женщина получала пароксетин, 10 — флуоксетин, 7 — сертралин и по 6 — циталопрам и венлафаксин).

Приведенные данные, безусловно, требуют внимания. Однако при их интерпретации следует учитывать, что для оценки степени риска развития описанной патологии необходимо представить частоту ее встречаемости, о чем, опираясь на приводимые описания, судить трудно. Тем более неоднозначно выглядят высказываемые иногда рекомендации постепенного снижения дозы препарата, вплоть до его полной отмены незадолго до родов, особенно с учетом высокой вероятности послеродовых психических расстройств, которые могут развиться раньше, чем скажется терапевтическое действие вновь назначенного в этот период лечения.

Нормотимики являются одними из наиболее тератогенных агентов (препараты лития, вальпроевой кислоты и карбамазепин относятся к категории D по классификации FDA — документированное неблагоприятное влияние на развитие плода). Однако целесообразность их применения женщинами в период беременности обусловлена высокой вероятностью обострения аффективных расстройств (может превышать 50%, а после родов достигать даже 70%), что создает угрозу для развития плода и обусловливает необходимость использования в этих случаях высоких доз психотропных средств.

Соли лития. Особенностью препаратов лития является то, что они не метаболизируются в организме. Их фармакокинетика определяется интенсивностью экскреции почками, уровень которой изменяется при беременности. Это приводит к необходимости модификации схемы использования препарата у беременных. Так, увеличение клиренса лития почками требует увеличения дозы препарата для поддержания его оптимальной концентрации в крови. В то же время резкое падение уровня гломерулярной фильтрации и клиренса лития после родов может привести к интоксикации.

Использование салуретиков или ограничение поступления натрия при лечении гипертензии либо водянки беременных может нарушить водно-электролитный баланс и также привести к интоксикации матери и плода.

Считается, что разовая доза лития для беременных не должна превышать 300 мг, а уровень терапевтической концентрации в крови следует поддерживать за счет частоты приема. Контроль концентрации препарата в крови должен проводиться еженедельно (после установления устойчивой концентрации в крови может осуществляться ежемесячно, однако с более частым контролем при изменении соматического состояния беременной и возвратом к еженедельным анализам в последний месяц беременности). В целом, однако, особенности использования солей лития в период беременности определяются главным образом риском патогенного влияния на плод.

Литий относительно легко проходит через плаценту и обнаруживается в крови плода. Данные о последствиях применения лития в период беременности у женщин наиболее систематизированы по сравнению с данными о других психофармакологических средствах. С целью такой систематизации был введен так называемый Литиевый регистр (*Lithium Register*). Показано, что уровень аномалий сердечно-сосудистой системы значительно выше в случаях употребления женщинами во время беременности лития, чем в общей популяции. То же относится и к аномалии Эбштейна (тяжелая трикуспидальная недостаточность): ее вероятность при пренатальном применении лития составляет 0,1%, что примерно в 20 раз выше вероятности заболевания в популяции.

Очевидно, что Литиевый регистр не содержит полных сведений по данному вопросу. Возможным является как отсутствие информации о детях, не имеющих патологии, так и сокрытие случаев уродств. Однако даже по имеющимся данным понятно, что назначение лития нежелательно в I триместр беременности. Тем не менее его использование в этот опасный период не может служить абсолютным показанием к аборту. В частности, для контроля за сердечно-сосудистой системой и диагностики аномалии Эбштейна может быть использовано ультразвуковое исследование.

Интоксикация новорожденного литием может проявляться в виде так называемого синдрома вялого ребенка. У детей отмечаются снижение мышечного тонуса, сонливость, поверхностное дыхание, цианоз, угнетение сосательного и хватательного рефлексов, а также отсутствие рефлекса Моро. Отмеченные явления могут сохраняться до 10 дней после родов.

По данным Литиевого регистра, в 39% случаев наблюдались преждевременные роды, в 36% — макросомия и в 8,3% — перинатальная смертность. Сообщается о возможности задержки моторного развития новорожденных, что, вероятно, связано с церебральной гипоксией, вызванной литиевой сердечной недостаточностью.

Вальпроаты. Вальпроевая кислота (вальпроат натрия) оказывает значительное тератогенное действие, включая дефекты нейрональной трубки. С вальпроевой кислотой связывают такие аномалии развития, как *spina bifida* (20-кратное увеличение вероятности), гипоспадия (аномалии мочеиспускательного канала у мальчиков), черепно-лицевые и скелетные аномалии, патология сердечно-сосудистой системы. У детей могут отмечаться нарушения развития, в частности снижение «вербального интеллекта» нередко с коммуникативными проблемами, аналогичными наблюдающимся при расстройствах аутистического спектра.

Согласно рекомендациям FDA, препараты вальпроевой кислоты должны применяться у беременных только в случаях, когда другие методы лечения оказываются неэффективными. В связи с указанными рисками женщин, планирующих беременность, необходимо предупреждать о возможных последствиях; тех, кто получает препарат в период беременности, а также новорожденных следует брать под наблюдение. Доза препарата, превышающая 1000 мг в день, значительно увеличивает тератогенный риск, как и комбинация нескольких лекарственных средств. Если избежать назначения препарата не представляется возможным, суточную дозу следует разделить на несколько приемов. Женщинам до и в период беременности показана заместительная терапия фолатами.

Риск нарушений развития при использовании женщинами в период беременности *ламотриджина* колеблется в пределах 1–4%. Речь идет в первую очередь о незаращении верхнего нёба и верхней губы. Однако считается, что общий риск мальформаций при назначении в период беременности ламотриджина не превышает такового в общей популяции. При этом не было выявлено негативных влияний препарата на интеллектуальное развитие детей, по крайней мере до 6-летнего возраста.

Карбамазепин может вызывать *spina bifida* и гипоспадию, врожденные заболевания сердца и расщепление нёба. Новорожденным и женщинам, получавшим перед родами карбамазепин, из-за риска неонатальных кровотечений рекомендуется профилактическое применение витамина K.

Рассматривая приведенные выше сведения, следует, однако, учитывать данные о высоком риске возникновения у беременных повторных

аффективных фаз (двукратное увеличение по сравнению с продолжавшими прием профилактической терапии). Причем в этих случаях срок до возникновения обострения симптоматики в период беременности в 4 раза короче, а ее длительность — в 5 раз больше, что также может негативно сказаться на развитии плода.

Транквилизаторы довольно широко применяются не только в психиатрической, но и в собственно акушерской практике. Они легко проходят через плацентарный барьер. Так, после внутривенного введения диазепама роженицам он обнаруживается в крови плода через 5 мин, причем в концентрации более высокой, чем в крови матери. Это может приводить к накоплению препарата в крови плода. Кроме того, у новорожденных увеличен по сравнению со взрослыми период полуэлиминации препарата, и значительное его количество может определяться в крови еще длительное время после рождения.

Достаточно характерной патологией новорожденных при применении бензодиазепиновых транквилизаторов является незаращение твердого нёба, верхней губы и развитие паховой грыжи. При использовании диазепама либо оксазепама в период беременности описана так называемая бензодиазепиновая эмбриопатия (множественные аномалии развития, главным образом центральной нервной системы).

Длительное применение диазепама во время беременности может приводить к накоплению препарата в тканях плода (особенно в жировой ткани и печени) и обусловливать тем самым токсическое действие. У новорожденных могут отмечаться мышечная гипотония, гипотермия, гипербилирубинемия. Сообщается о случаях угнетения дыхания, вплоть до его остановки, и нарушения сосательного рефлекса. Внутривенное или внутримышечное введение диазепама в период родов в низких дозах не оказывает какого-либо неблагоприятного действия на плод. Однако применение доз выше 30 мг за 15 ч до родов может приводить к приступам удушья, снижению мышечного тонуса, патологическим метаболическим реакциям на снижение температуры.

Следует учитывать, что в инъекционной форме диазепама в качестве консерванта используется бензоат натрия, вытесняющий билирубин из связи с белками, что может приводить к ядерной желтухе.

Многочисленные экспериментальные исследования на животных свидетельствуют о поведенческой тератогенности бензодиазепинов. В то же время данных о влиянии транквилизаторов на поведение детей при их пренатальном применении не получено. Это, возможно, связано с отсутствием длительных катамнестических исследований, необходимых для выявления нарушений развития.

Учитывая приведенные выше сведения, становится возможным выработать ряд рекомендаций по использованию психотропных средств в период беременности:

- следует по возможности избегать применения психотропных средств в I триместре беременности;
- рекомендуется получить согласие на лечение как от больной, так и от ее мужа;
- при настоятельной необходимости назначения психотропной терапии хорошо изученные препараты должны иметь предпочтение перед теми, тератогенный риск которых еще не изучен;
- целесообразно применение минимально эффективных доз препаратов;
- нежелательно использование комбинаций психотропных средств;
- снижение доз и отмену препаратов следует проводить как можно быстрее, за исключением случаев медикаментозных ремиссий, когда отмена лечения может привести к обострению заболевания;
- необходимо осуществлять тщательный клинический и инструментальный контроль за плодом, особенно в ранние сроки, для своевременного выявления патологии;
- на протяжении всей беременности должно осуществляться тесное взаимодействие психиатров с врачами-акушерами;
- пациентки нуждаются в наблюдении и в послеродовый период, поскольку в это время возрастает риск возникновения (обострения) психических расстройств;
- важным звеном в работе с беременными, особенно страдающими психическими расстройствами, является создание психотерапевтической среды и подготовка к родам.

Нелекарственные методы лечения

Среди нелекарственных методов лечения психических расстройств, и в частности шизофрении, наибольшая эффективность (и ее доказанность) отмечается при электросудорожной терапии (ЭСТ). Механизм действия ЭСТ до настоящего времени до конца не известен. Предполагается, что данная процедура влияет на выброс нейромедиаторов (катехоламина и дофамина) в различных отделах головного мозга, а также модулирует чувствительность к ним соответствующих рецепторов.

Показаниями для проведения ЭСТ являются тяжелые депрессии при неэффективности лекарственных методов терапии (резистентности)

стойкие суицидальные мысли. При шизофрении ЭСТ может проводиться у больных с выраженной продуктивной симптоматикой, в структуре которой значительное место занимают депрессивные расстройства. Показанием для проведения ЭСТ также является тяжелая кататоническая симптоматика (ступор), особенно при отказе от приема воды и пищи; при фебрильной кататонии этот подход нередко является единственным эффективным методом лечения данных состояний (процедуры проводятся после коррекции водно-электролитных нарушений и гемодинамики). Также ЭСТ является одним из эффективных способов лечения злокачественного нейролептического синдрома. При этом следует подчеркнуть, что в этих случаях ЭСТ осуществляется после коррекции основных параметров гомеостаза и гемодинамики при преобладании в структуре расстройств кататонического ступора и онейроидного помрачения сознания (ЭСТ не показана больным с аментивным расстройством сознания, оглушением, сопором и комой) (Малин Д.И., 2015).

В настоящее время ЭСТ проводится с использованием миорелаксантов, что позволяет избежать осложнений (болевые ощущения, вывихи, переломы, разрывы связок). Существуют унилатеральная и билатеральная методики проведения ЭСТ. Эффективность обоих подходов примерно одинакова, но существует мнение, что унилатеральная методика несколько более безопасна, хотя достаточного количества убедительных доказательств этого в настоящее время не получено. Курс лечения обычно составляет 6–15 сеансов. Нередко проведение ЭСТ осуществляется на фоне продолжающейся психофармакотерапии. После проведения ЭСТ возможно непродолжительное ухудшение когнитивных функций (в частности, памяти), однако данные нарушения, как правило, преходящи и в целом метод считается безопасным. Исследования с помощью нейровизуализации не выявили структурных изменений в мозге у больных, получавших ЭСТ.

Проведение ЭСТ довольно быстро может привести к качественной ремиссии. Однако для профилактики повторных приступов/обострений заболевания требуется назначение поддерживающей психофармакотерапии. Но даже при недостаточной эффективности ЭСТ целесообразно продолжить лекарственное лечение, так как возможно повышение чувствительности к психотропным средствам.

Еще одним нелекарственным методом, который иногда используют для лечения больных шизофренией, является транскраниальная магнитная стимуляция. В ряде работ показана ее эффективность при нали-

чии продуктивной психопатологической симптоматики, и в частности при слуховых галлюцинациях; имеются также сообщения о попытках лечения негативных расстройств и депрессивной симптоматики у больных шизофренией, однако большинство авторов сходятся во мнении, что вопрос о доказанной эффективности данного подхода требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований.

Основными показаниями для проведения плазмафереза являются резистентность к проводимой психофармакотерапии (в большей степени при депрессивно-бредовой симптоматике, менее эффективно проведение процедур при галлюцинаторно-бредовых и парафренных состояниях), затяжная и хроническая экстрапирамидная симптоматика, злокачественный нейролептический синдром и приступы фебрильной кататонии (Малин Д.И., 1994, 2015).

Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация

Современный уровень оказания психиатрической помощи предполагает комплексное ее осуществление с применением наряду с психофармакотерапией широкого спектра психосоциальных вмешательств.

Можно выделить несколько основных направлений психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации больных шизофренией и с расстройствами шизофренического спектра: 1) социальная поддержка, 2) тренинг социальных навыков, в том числе с использованием психообразовательных методических подходов, 3) семейная терапия, 4) восстановительная терапия. При этом следует учитывать опасность сверхстимуляции уязвимых в психобиологическом отношении больных шизофренией и необходимость четкой организации и дозирования информации и стимуляции, адресованной пациентам.

Направленная социальная поддержка является чрезвычайно важным вариантом психосоциальных мероприятий, позволяющим оказывать непосредственную помощь больным — организационную, юридическую, материальную (восстановление документов, регистрации, восстановление прав на жилье, оформление пенсий, пособий, льгот и пр.), в том числе с использованием ресурсов сообщества. Существенным также является создание терапевтической среды, что важно для стимуляции эмоциональной сферы пациента: налаживание общения с использованием творческой активности больных (кружки рисования,

лепки, музыкальная студия), организация самодеятельных концертов, вечеров отдыха, танцев, встреч с деятелями культуры, просмотры кинофильмов, посещение театров, музеев, выставок, участие в спортивных мероприятиях, командных играх, занятия в тренажерном зале.

При этом чрезвычайно важным является не только оказание инструментальной и эмоциональной помощи и поддержки, но и попытка восстановить **социальные навыки** пациентов. Недостаточно сформированные в течение жизни и/или утраченные в результате болезни социальные и коммуникативные навыки составляют основу психобиологической уязвимости пациентов (в рамках концепции диатез–стресс–уязвимость) и тем самым могут приводить к ухудшению течения и прогноза шизофрении. Поэтому их восстановление является одной из важнейших задач психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации и должно проводиться на всех этапах оказания психиатрической помощи. Диапазон социально-коммуникативного дефицита у данной популяции больных является достаточно широким и может охватывать все сферы социальных навыков: от базовых (навыки повседневной жизни — гигиенические, самообслуживания, ведения домашнего хозяйства, решения бытовых проблем, рационального распределения бюджета и пр.) до наиболее сложных навыков социального взаимодействия.

Социальные навыки — это ситуационно обусловленное интерперсональное поведение, которое принято и социально одобряемо в данном сообществе: соблюдение гигиенических требований, манера одеваться в соответствии с ситуацией, стереотипы поведения, характерные для определенной социальной роли, правила и запреты (их понимание и соблюдение), уместные способы выражения эмоций, эффективные межличностные отношения, умение оказывать и принимать социальное подкрепление, уверенное поведение и самопредъявление, коммуникативный стиль.

Для успешного социального функционирования необходимы социальная перцепция (точное восприятие социальной ситуации), когнитивный процесс выбора наиболее адекватного ответа на ситуацию и его реализация (вербальным и невербальным образом). В соответствии с этим можно выделить следующие компоненты социальных навыков: социальная перцепция, экспрессивность поведения, интерактивное поведение, учет ситуационных факторов. При этом социальная перцепция включает два основных элемента: внимание, нацеленное на интерпретацию поведения окружающих (необходимо

быстрое и одновременное восприятие большого объема вербальной и невербальной информации, в том числе содержания речи, интонации, выражения лица, жестов, позы), и распознавание эмоций (нарушенное у больных шизофренией, особенно в отношении негативных эмоций — гнева, печали, что является результатом специфического функционального дефицита головного мозга, сродни агнозии при неврологическом поражении ЦНС).

Экспрессивность поведения также имеет ряд составляющих, в том числе вербальное поведение (форма, структура, содержание речи), паралингвистические особенности (громкость и темп речи, высота голоса, интонация), невербальное поведение (контакт глазами, поза, выражение лица, соблюдение дистанции и «личного пространства», движения).

Социальные навыки, значимые для больных шизофренией и нуждающиеся в тренинге, — это навыки ведения беседы, социальной перцепции и решения проблем в отдельных сложных ситуациях. Отсюда видно, что на любом уровне нарушения и восстановления социальных навыков значимая доля приходится на их коммуникативную составляющую. Так, навыки ведения беседы, включая начало беседы, поддержание беседы и ее окончание, требуют тренировки в соответствии с ситуацией таких элементов, как контакт глазами, громкость голоса, его тональность, скорость ответа, стиль беседы, беглость речи, жесты, адекватные содержанию беседы, поза, соблюдение дистанции и личного пространства собеседника.

Навыки социальной перцепции следует формировать с опорой на следующие элементы: умение слушать (воспринимать ситуацию), при этом фокус внимания должен быть направлен не только вовнутрь, но и вовне, развиваются навыки эмпатического слушания; умение прояснить ситуацию (уточнить — вербально или невербально — неясные моменты, не опасаясь показаться несостоятельным); соответствие беседе (ситуации); соответствие реакции на ситуацию по времени; восприятие эмоций.

Тренинг социальных навыков направлен на повышение устойчивости уязвимых в психобиологическом отношении психически больных к стрессовым воздействиям (требованиям общества, семейным конфликтам и т.п.), поскольку способствует формированию инструментальных навыков (взаимодействие с различными учреждениями, распределение домашнего бюджета, ведение домашнего хозяйства, покупки, проведение свободного времени и т.п.) и навыков межличностных взаимоотношений (навыки беседы, дружеские и семейные отношения).

Можно выделить две основные модели тренинга социальных навыков.

«Двигательная» модель, в которой исходят из представления, что социальное действие зависит от ряда поведенческих элементов, нарушенных вследствие болезни, а тренинговые программы направлены на заучивание определенных форм приемлемого поведения.

Модель проблемно-решающего поведения, основанная на том, что когнитивный процесс получения и обработки информации играет ключевую роль в социальном взаимодействии, поэтому тренинг должен быть направлен на возможность оценки ситуации и выработки альтернативных форм поведения до непосредственной реакции на события, и, таким образом, при эффективном социальном взаимодействии двигательный ответ является лишь дополнением когнитивного процесса.

В обеих моделях методики тренинга основываются на принципе постепенного расширения и углубления получаемых навыков: конечная цель дробится на небольшие элементы, из которых складывается окончательный поведенческий ответ, и обучение происходит путем постепенного их освоения. Учебный материал преподносится медленно и небольшими «порциями», от простого к сложному, используется «пошаговый» метод.

Общие подходы к тренингу социальных и коммуникативных навыков основываются на следующем:

- установление теплых терапевтических отношений. Специалисту необходимо проявить доброжелательное отношение и продемонстрировать компетентность в проблеме, с которой к нему обратились;
- определение проблем, с которыми сталкиваются пациенты. Неадекватное функционирование необходимо переводить с языка психопатологических нарушений на язык «неправильного», неприемлемого в обществе поведения;
- подчеркивание ценных качеств — указание на то, что пациент может полноценно функционировать в обществе, с подкреплением этого примерами из его жизни;
- постановка целей — активное вовлечение в процесс постановки задач самого пациента, быстрый переход от перечисления проблем к постановке позитивных целей, поощрение позитивного и конструктивного поведения, а не уменьшение частоты его нежелательных форм, проработка поведения в наиболее часто встречаемых в реальной жизни ситуациях (а не направленных на решение сиюминутных задач);

- репетиция поведения. Значительную часть тренинга занимают ролевые игры, имитирующие реальные ситуации, с которыми пациент сталкивается в повседневной жизни;
- позитивное подкрепление. Все усилия пациента получают положительную обратную связь. Данное подкрепление может проявляться различным образом: взглядом, жестом, выражением лица, интонацией, прямой похвалой поведения (но не конкретного лица);
- придание формы — создание комплексной последовательности элементов адекватного социального поведения через положительное подкрепление даже очень небольшого прогресса в данном направлении. Долговременные цели преобразуются в небольшие этапы, на которых формулируются подцели и закрепляется достигнутое улучшение;
- побуждение к определенным действиям. Иногда не удается сформировать желаемое поведение с дальнейшим его подкреплением. В этих случаях возможно директивное, зачастую внезапное побуждение пациента к определенным действиям;
- моделирование — ведущий или один из членов группы демонстрирует пациенту отдельные навыки либо компоненты социальных навыков;
- домашняя работа и практика в реальных условиях является завершающей частью каждого обучения в группе. Иногда необходим промежуточный этап между занятиями и самостоятельной практикой в реальной ситуации, когда ведущий сопровождает пациента при выполнении домашнего задания.

В зависимости от индивидуальных потребностей и диапазона дефицита социальных и коммуникативных навыков пациенты последовательно включаются в работу по нескольким программам с постепенным усложнением тренируемых навыков. При сохранности навыков, на которые нацелены более «ранние» занятия, пациенты могут сразу переходить на более сложные ступени.

Одними из таких сложных навыков являются навыки трудовой деятельности. Тренинг в подобных случаях направлен на целый спектр социальных компетенций: оценку знаний, навыков и умений, необходимых для той или иной трудовой деятельности; наличие предпосылок к осуществлению трудовой деятельности; собственно тренинг трудовых навыков; поиск работы (включая самопрезентацию); сохранение работы (навыки взаимоотношений с трудовым коллективом и начальством).

Аналогичный многоступенчатый подход характерен для большинства современных обучающих программ для психически больных и их родственников. Кроме собственно «обучения», они включают в себя целый комплекс различных модулей, направленных на улучшение функционирования пациентов: навыки решения проблем, тренинг навыков совладания, «управление медикаментозной терапией», мобилизация ресурсов сообщества, развитие «эффективных для жизни качеств». Составляющими собственно «образования» пациентов и членов их семей являются знания о причинах болезни, ее проявлениях, симптоматике, течении, лечении, направленные на возможность раннего распознавания признаков начинающегося обострения, ситуациях и обстоятельствах, провоцирующих ухудшение; раскрываются социальные события и взаимодействия, в том числе в контексте их влияния на адаптацию и дезадаптацию пациента, рассматриваются вопросы стигматизации и самостигматизации, мифы о болезни и роль социальной поддержки. Важным аспектом работы является развитие возможности оценки пациентом своего состояния и сопоставление этой оценки с мнением окружающих.

Социальные сети. У больных шизофренией круг общения зачастую значительно сужен и нередко ограничивается небольшим числом лиц из ближайшего окружения, отношения с которыми к тому же в значительной части случаев являются чрезмерно зависимыми. Данный факт рассматривается как крайне неблагоприятный. В частности, показано, что социальная сеть, состоящая преимущественно из близких родственников, может оказывать отрицательное влияние на функционирование больных. Увеличение в окружении числа лиц, не состоящих в родстве с больным, сказывается положительно. Наиболее положительное влияние на больного оказывает социальная сеть, состоящая из достаточного числа членов (не менее 7) различного пола и возраста, по крайней мере, один из которых наиболее близок и оказывает максимальную поддержку при отсутствии, однако, чрезмерно зависимых отношений.

Данный подход реализуется при проведении групповых методов работы с пациентами, стимулировании внутригрупповых коммуникаций с попыткой их дальнейшей генерализации. Важную роль в этом отношении играет развитие социальных и коммуникативных навыков, позволяющих больным поддерживать социальное взаимодействие. При оценке качества социальных сетей рассматриваются их размер (количество людей в близком круге общения), плотность (соотношение между числом реальных и потенциально возможных контактов), а также интенсивность (частота) общения больного с близкими.

Как было отмечено, социальная сеть больных не должна ограничиваться только членами их семей. Между тем на практике нередко именно последние наиболее близко контактируют с пациентами. Большинство больных живут в семьях, которые для них оказываются одной из наиболее значимых сфер жизни. При этом лучший прогноз отмечается у больных, имеющих собственную семью, по сравнению с холостыми, разведенными или проживающими с родителями либо отдельно.

Наряду с пациентами, живущими в семьях, значительная часть больных одиноки, то есть не имеют близких родственников или не поддерживают с ними отношений. Это традиционно рассматривается как негативный фактор адаптации. В то же время влияние одиночества на адаптацию больных нельзя оценивать однозначно: хотя по ряду показателей (жилищные условия, материальная обеспеченность, сети поддержки) статус одиноких больных шизофренией по сравнению с проживающими в семьях хуже, некоторые аспекты их функционирования (самообслуживание, трудовая деятельность) могут обнаруживать более высокий уровень.

При этом, однако, следует учитывать, что у больных, проживающих в семьях, с другими ее членами складываются зачастую сложные, а нередко и конфликтные отношения. Так, в части случаев после заболевания одного из членов семьи другие родственники могут занимать к нему негативную или даже враждебную позицию, неоправданно ущемляют его права, грозят госпитализацией. В других случаях пациента опекают по мелочам, освобождают от всякой деятельности, но в то же время подавляют, требуют безусловного послушания, негативно относятся к любым попыткам проявить самостоятельность, высказать свое мнение, настоять на своих желаниях. Неблагоприятные отношения в семье нередко провоцируют обострение психического заболевания.

Очевидно, что существенную роль в адаптации пациентов играет характер внутрисемейных отношений. В частности, показано, что наиболее значимыми в этом отношении факторами являются ожидания и требования, предъявляемые больному со стороны родственников, и особенности их эмоциональных реакций: неадекватные ожидания и высокий уровень эмоциональной экспрессивности ухудшают уровень приспособительного поведения больных и увеличивают нагрузку на родственников.

Семейная терапия, являясь одним из наиболее эффективных методов психосоциальных воздействий, направлена на коррекцию семейного коммуникативного стиля, предоставление наиболее адаптивных

копинг-стратегий и развитие компетентности в решении проблем, что в целом дает возможность противостоять стрессовым воздействиям, компенсируя психобиологическую уязвимость больных и уменьшая вероятность обострения заболевания, а также позволяя снизить нагрузку на семью.

Еще одним методом психосоциальной терапии, как предполагается, оказывающим патогенетическое воздействие, является **восстановительный подход (когнитивная ремедиация)**. При этом под когнитивной ремедиацией понимают восстановление утраченных или не сформировавшихся в процессе развития высших психических функций либо заместительный тренинг сохранных функций, позволяющий адекватно функционировать в условиях нарушения ряда высших психических функций.

Особенностью когнитивной ремедиации при шизофрении является наличие у больных базовых ограничений когнитивных процессов и возможности обучения вследствие нарушений нейроразвития и/или текущего прогредиентного патологического процесса, а также формирования на протяжении жизни малоадаптивных нейрофизиологических паттернов функционирования центральной нервной системы. Более того, существующая у больных психобиологическая уязвимость создает опасность обострения заболевания при чрезмерно интенсивных занятиях, способствующих «перегрузке» системы.

Существует большой спектр различных подходов и методик осуществления когнитивной ремедиации: это могут быть индивидуальные или групповые занятия, использующие «карандаш и бумагу» либо основанные на выполнении компьютеризированных заданий, предлагающие стандартные задания для всех участников или индивидуализирующие их в зависимости от структуры имеющегося нейрокогнитивного дефицита, нацеленные на тренинг одной, наиболее нарушенной функции либо одновременно «тренирующие» спектр имеющихся нарушений. Существуют программы, направленные снизу вверх, ориентированные на постепенный прогресс от элементарных когнитивных функций (внимание, время реакции, рабочая память) к более комплексным исполнительным возможностям (абстрактное мышление, последовательность действий и проблемно-решающее поведение). «Перевернутые» программы вводят упражнение на исполнительную функцию с самого начала, постулируя, что базовые функции в этих случаях тренируются автоматически параллельно с улучшением «фронтальных способностей», и эти задачи спонтанно запускают множественный когнитивный

процесс, лучше подготавливая пациента к использованию своих когнитивных возможностей в условиях реальной жизни.

Тем не менее, несмотря на все разнообразие подходов, следует отметить ряд общих принципов проведения когнитивной ремедиации. Одним из наиболее универсальных является принцип заучивания/зубрежки (в том числе с использованием мнемонических приемов и опорой на смысловой контекст). При этом используется метод так называемого безошибочного обучения, направленный на исключение возможности совершения ошибок больными, что, как было показано, крайне негативно воспринимается ими и влияет на результаты обучения. С этой целью задания разбиваются на небольшие фрагменты с постепенным увеличением их сложности (стратегия «строительных лесов»). Учитывая ограниченность возможностей развития когнитивных функций у больных шизофренией, данный подход позволяет сформировать ряд когнитивных навыков путем многократного повторения до полной автоматизации. Отсюда вытекает следующий, связанный с первым принцип регулярной практики: навык должен постоянно использоваться, в противном случае он «затухает», что наблюдается и у лиц с хорошими когнитивными возможностями, а у когнитивно уязвимых больных шизофренией этот процесс происходит чрезвычайно быстро с необходимостью его восстанавливать практически заново.

Еще одним приемом работы с больными шизофренией является использование подсказок (визуальных, звуковых). Опираясь на эти подсказки, которыми может быть в разной степени насыщено задание (в зависимости от исходных возможностей тренируемого), пациент с большей легкостью выполняет упражнения. Постепенно, с улучшением выполнения задания, количество подсказок сокращается, вплоть до полной их отмены. Осуществляется обучение стратегии обработки информации: она подвергается реструктуризации, дробясь на более мелкие блоки, группируется по смыслу, используется самомониторинг, планирование. Универсальным подходом является постепенное усложнение выполняемых упражнений: с одной стороны, это необходимо, чтобы тренинг соответствовал потенциальным возможностям пациента на данном этапе обучения, чтобы он мог потенциально справиться с заданием, а с другой — направлен на стимулирование интереса и повышение уровня притязаний при выполнении тестов.

Таким образом, выделяют три взаимосвязанных аспекта тренинга: уровень когнитивных возможностей, методика обучения и уровень мотивации. Последнюю подразделяют на внешнюю и внутреннюю.

Внешняя, как правило, обусловлена каким-либо внешним стимулом (призом, денежным вознаграждением или моральным поощрением); внутренняя — это собственно интерес, связанный с лучшим обучением, настойчивостью, креативностью, самоуважением и чувством благополучия.

На внутреннюю мотивацию может влиять ряд факторов, в том числе интерперсональный контекст, техники инструктирования, учебная обстановка. Так, контролирующий социальный контекст увеличивает пассивность, снижает настойчивость в учебной активности и ухудшает обучение. Наоборот, социальный контекст, который минимизирует заметные внешние побуждения, избегает контролирующего языка и допускает индивидуальность учащегося, с большей вероятностью усиливает внутреннюю мотивацию, улучшает выполнение тестов и сумму полученных знаний. Роль ведущего в этих случаях — не просто следить за выполнением задания, предлагать те или иные задачи, но также и в том, чтобы наблюдать за пациентом, оценивать и руководить выполнением упражнений в соответствии с его индивидуальными потребностями, то есть создавать среду, поддерживающую автономию.

К техникам инструктирования относятся придание личностного смысла (персонификация), предоставление выбора и создание контекста (контекстуализация). Придание личностного смысла предполагает такую учебную активность, которая предлагает темы, представляющие значительный интерес для больного. Предоставление выбора в учебной деятельности позволяет достигать самостоятельности. Например, при тренировке памяти учащийся может выбрать уровень сложности или дополнительные звуковые подсказки при выполнении упражнений на зрительную память. Учащийся может также участвовать в выборе учебной деятельности в противоположность простому выполнению указаний ведущего, что необходимо делать в данный момент. Возможностям выбора, так же как и персонификации заданий, очень способствует наличие достаточного объема тренировочного материала.

И наконец, контекстуализация означает, что вместо представления материала в абстрактной форме он преподносится в контексте ситуации с учетом практической полезности в связи с повседневной активностью, очевидной для пациента.

В целом когнитивная ремедиация направлена на оптимизацию когнитивного функционирования пациентов. В этом отношении существует несколько подходов, в частности дифференцирующее заучивание или программы обучения стратегии (например, для запоминания задач и объектов). Другим подходом является попытка исправить

нарушенные когнитивные навыки напрямую с использованием практических упражнений. И наконец, компенсирующая ремедиация — компенсация «обходным путем» имеющегося дефицита с опорой на сохранные когнитивные навыки, поддержку со стороны окружения, создание «протезов» (инструктирующий календарь, контейнеры для раскладки лекарств и пр.).

Несмотря на имеющиеся данные о положительном влиянии когнитивной ремедиации на высшие психические функции, остается открытым вопрос, в какой степени это улучшение влияет на социальное функционирование больных. В связи с этим популярность получила так называемая интегративная психологическая терапия при шизофрении (Integrative Psychological Therapy for Schizophrenia), основанная на объединении тренинга базовых когнитивных функций и социальных навыков. В России разработан отечественный вариант данной программы (Холмогорова А.Б. и соавт., 2007), состоящей из нескольких блоков: 1) тренировка памяти и внимания; 2) тренировка коммуникативной направленности мышления и способности к кооперации; 3) развитие точности социального восприятия; 4) развитие вербальной коммуникации; 5) отработка социальных навыков; 6) развитие навыков решения проблем. Перед началом тренинга целесообразен специальный мотивирующий этап, а после его завершения — поддерживающие группы с медленно обновляющимся составом.

На принципах когнитивной ремедиации базируется и так называемый метакогнитивный тренинг (S. Moritz et al., 2007; Папсуев О.О. и соавт., 2014). Тренинг включает две идентичных программы по 8 модулей каждая, в которых рассматриваются особенности атрибутивного стиля (модуль 1), склонность к преждевременным выводам (модули 2, 7), неспособность изменить сформировавшееся убеждение (модуль 3), дефицит внутренней модели сознания другого (модули 4, 6), чрезмерная уверенность в достоверности своих воспоминаний (модуль 5), отрицательные когнитивные схемы (модуль 8).

Данный подход имеет целью коррекцию стратегии принятия решений в условиях повседневной реальности с целью изменения стиля поведения, в значительной степени основанного у больных шизофренией на нарушенных социально-когнитивных функциях (особенности атрибутивного стиля, внутренней модели сознания другого, отрицательные когнитивные схемы). Обучение направлено на возможность для пациента самостоятельно распознавать эти нарушения, избегать «когнитивных ловушек», что способствует соответствующему изменению

поведения, в том числе, как предполагают, связанному с психопатологическими переживаниями. Таким образом, метакогнитивный тренинг рассматривается как патогенетически обоснованный немедикаментозный метод лечения больных шизофренией, в частности как профилактика повторных приступов и обострений заболевания.

В целом имеющиеся в настоящее время данные доказательно демонстрируют эффективность психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации, позволяющих существенно повысить качество оказания психиатрической помощи больным шизофренией и с расстройствами шизофренического спектра как в плане улучшения клинического состояния, так и повышения уровня социального функционирования и качества жизни.

Организация помощи больным шизофренией

Психиатрическая помощь в Российской Федерации строится по участково-территориальному принципу и состоит из нескольких взаимосвязанных звеньев: стационарной помощи, помощи в условиях дневных стационаров и амбулаторной помощи, которая, в свою очередь, подразделяется на диспансерный и внедиспансерный разделы. Следует отметить, что больные шизофренией составляют значительную часть контингента психиатрических больниц и психоневрологических диспансеров. При этом для подавляющей части из них поступление в психиатрическую больницу является лишь непродолжительным эпизодом, вне которого они получают помощь амбулаторно. Даже в предшествующие годы госпиталоцентризма частыми «обитателями» психиатрических больниц были лишь 10–20% больных шизофренией, а на настоящем этапе реформирования службы внебольничная помощь еще в большей степени становится ключевым звеном психиатрического обслуживания населения. Фактически поступление в психиатрическую больницу может быть обоснованным лишь в случае невозможности оказать помощь в экстрамуральных условиях. В связи с этим особое значение приобретает госпитализация по строго определенным показаниям.

Безусловным показанием для экстренной госпитализации пациентов (как добровольно, так и недобровольно) являются состояния, угрожающие их жизни и/или жизни окружающих, то есть соответствующие критерию (а) ст. 29 Федерального закона от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»,

а также критерию (б) — беспомощность, неспособность удовлетворять основные жизненные потребности. Отдельного упоминания в этой связи заслуживают психотические состояния с помрачением сознания, в том числе фебрильная кататония, а также злокачественный нейролептический синдром.

Неотложная госпитализация в психиатрии касается обострений психопатологической симптоматики, которые не могут быть купированы во внебольничных условиях: амбулаторно или в дневном стационаре. Существенное значение имеют темп развития расстройств, их структура, влияние на поведение пациента, понимание пациентом болезненности возникшего состояния и уровень его комплаентности. Госпитализация показана в случаях крайне быстрого развития расстройств, наличия психомоторного возбуждения, выраженной лабильности аффекта, сопровождающейся признаками растерянности (аффекта недоумения), сильной тревоги, страха, быстрой сменяемости, калейдоскопичности переживаний, двойной (бредовой) ориентировки в окружающем, при императивном галлюцинозе, острых нарушениях мышления, отчетливых идеях самообвинения, малоценности, психопатологических переживаниях, в значительной степени сказывающихся на поведении пациентов, а также в случаях, когда выраженность расстройств не достигает уровня, требующего недобровольной госпитализации, однако при проведении терапии имеется потенциальная опасность изменения симптоматики (например, актуализация суицидальных мыслей и намерений на определенных этапах осуществления антидепрессивной терапии).

Кроме клинических, чрезвычайно важными являются социальные и организационные факторы: наличие семьи (или, наоборот, отсутствие близких родственников, которые могли бы помогать пациенту и осуществлять наблюдение за ним) и обстановка в ней (в части случаев нарушенный семейный коммуникативный стиль провоцирует и поддерживает обострение симптоматики, и «изъятие» пациента из подобной обстановки оказывает положительное влияние на редукцию расстройств), удаленность от внебольничного психиатрического учреждения (при большой территории обслуживания и малой плотности населения необходимость в госпитализации может возникнуть и при обострениях амбулаторного уровня), невозможность вследствие наличия психопатологической симптоматики обслуживать себя, выходить из дома, передвигаться по городу (например, при бредовых расстройствах).

При хорошо налаженной внебольничной психиатрической службе, максимально приближенной к населению, необходимость в плановых психиатрических госпитализациях минимальна. Тем не менее в ряде случаев необходимость в таком виде помощи присутствует. Госпитализация может потребоваться, например, для изменения терапии (при резистентности или интолерантности) у больных с неустойчивой стабилизацией состояния и высоким риском обострения при изменении «старой» схемы лечения; при необходимости проведения некоторых методов терапии (например, ЭСТ), а также для проведения психосоциальных реабилитационных мероприятий у больных с сохраняющейся в ремиссии психопатологической симптоматикой и выраженными нарушениями социального функционирования (в том числе при наличии бытовой беспомощности при отсутствии сети социальной поддержки), сочетание которых не позволяет осуществлять начальный, наиболее интенсивный этап лечебно-реабилитационных воздействий во внебольничных условиях.

На современном этапе все большее значение приобретает оказание помощи больным шизофренией во внебольничных условиях. В частности, показано, что не менее половины пациентов с впервые возникшими психотическими состояниями могут получать лечение вне стационара. В условиях продолжающегося сокращения коечного фонда дневные стационары все в большей степени берут на себя функцию терапии больных с обострением психопатологической симптоматики (Саркисян В.В., Гурович И.Я., 1979). Речь идет о подострых субпсихотических состояниях (как транзиторных, так и относительно длительных), особенностью которых является диссоциация между иногда довольно выраженной остротой, а нередко и массивностью симптоматики и упорядоченным поведением больных с положительными социальными установками при отсутствии явлений возбуждения, агрессивных и суицидальных тенденций. К этой группе состояний относятся подострые аффективно-бредовые расстройства с невыраженностью аффекта тревоги и страха. Бредовая симптоматика характеризуется незавершенностью психопатологических феноменов, чувственные идеи не являются генерализованными и нередко высказываются в виде предположений (в высказываниях пациентов присутствуют слова «кажется», «наверное» и т.п.). В других случаях отмечаются более стойкие, однако неразвернутые или редуцированные бредовые идеи отношения, осуждения, обвинения, фрагментарные эпизоды инсценировки, психические автоматизмы. При этом у больных сохраняется возможность

контроля и коррекции своего поведения. Возможно ограничение тематики бреда определенной ситуацией (например, симптоматика присутствует только на работе). К этой же группе можно отнести состояния с редуцированным вербальным галлюцинозом, не определяющим поведение пациента. Следует также учитывать характер предыдущих приступов и обострений симптоматики, развивающихся постепенно, без резких изменений состояния и грубых нарушений поведения. Существенным моментом является благоприятный климат в семье, поддержка пациента со стороны родных, в том числе в отношении лечения, и, с другой стороны, серьезное отношение самого пациента, чувство долга и ответственности перед близкими.

Противопоказаниями для оказания помощи в дневном стационаре являются значительная острота и выраженность психопатологических расстройств с растерянностью, возбуждением, тревогой или значительной заторможенностью больных; быстрое развертывание обострения с тенденцией к нарастанию указанной симптоматики; социально опасный характер содержания галлюцинаторно-бредовых и других психопатологических расстройств, выраженный асоциальный характер поведения больных; наличие суицидального риска (суицидальные мысли с тенденцией к их осуществлению) (Саркисян В.В., Гурович И.Я., 1979).

Следует отметить, что в последние годы в России стали появляться новые внебольничные формы оказания помощи, осуществляющие свою деятельность в режиме дневного стационара. Так, отделение интенсивного оказания психиатрической помощи предназначено для пациентов, нуждающихся в проведении активной терапии в связи с ухудшением психического состояния при отсутствии показаний для недобровольной госпитализации. Таким образом, в отделение поступает наиболее тяжелый внебольничный контингент пациентов, который в отсутствие подобных структурных подразделений неминуемо был бы госпитализирован. Фактически это больные с частыми и длительными госпитализациями, обусловленными особенностями течения заболевания, низким комплаенсом и комплексом психосоциальных проблем.

Для пациентов этих отделений характерна стойкость психопатологических переживаний, нередко с высокой степенью их систематизации, вовлечением в тематику расстройств событий и обстоятельств повседневной жизни, что сказывается на их поведении и взаимоотношениях с окружающими. Приступы (обострения) имеют затяжной характер, или отмечается близкое к непрерывному течение заболевания. Выявляется выраженная дефицитарная симптоматика с некритичным отно-

шением к своему психическому состоянию и нонкомплаентностью, зачастую сочетающиеся с трудностями выработки терапевтической тактики, связанными в том числе с необходимостью назначения высоких доз психотропных средств и их переносимостью.

Наряду с тяжестью симптоматики характерна выраженная социальная дезадаптация больных данной группы. У большинства из них в значительной степени утеряны навыки независимого проживания, существуют проблемы социального взаимодействия, истощены социальные сети, нарушены семейные связи, что в том числе может быть обусловлено содержанием психопатологических переживаний, их направленностью на ближайшее окружение.

Очевидная тяжесть отмечаемых у больных расстройств обусловливает интенсивность (настойчивость) оказания помощи данному контингенту. Штатное расписание отделения интенсивного оказания психиатрической помощи включает значительно больше специалистов, чем «обычный» дневной стационар и даже психиатрическое отделение больницы. В процессе терапии проводится переход от курации на дому (при необходимости может осуществляться на начальных этапах) к активному посещению отделения пациентом. Психотропная терапия сочетается с ранним присоединением психосоциальных вмешательств. Таким образом, в отделении интенсивного оказания психиатрической помощи в полной мере реализуется биопсихосоциальная модель ведения больных, объединяющая в единую систему психофармакологические, психотерапевтические и психосоциальные воздействия на пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. Все лечебно-реабилитационные мероприятия осуществляются комплексно и дифференцированно в зависимости от имеющихся у пациентов клинико-социальных проблем и уровня социальной дезадаптации с применением специально разработанных модулей и программ. Работа в том числе направлена на формирование у пациента ответственности за свое здоровье и социальное поведение, повышение комплаентности и позитивного отношения к лечению в целом — больной активно включается в поэтапный процесс своего социального восстановления.

Еще одной новой формой организации психиатрической помощи является медико-реабилитационное отделение. Его функционирование возможно как в условиях психиатрической больницы, так и в режиме дневного стационара. В отделение направляются больные, нуждающиеся в широком спектре психосоциальных вмешательств, направленных на их социальное восстановление, улучшение функционирования

в обществе, расширение социальной сети. Это в первую очередь относится к социально уязвимым группам: одиноким и не имеющим сети социальной поддержки, нуждающимся в коррекции внутрисемейных отношений, с нарушенными навыками независимого проживания и навыками социального взаимодействия, с недостаточным комплаенсом, нарушениями лекарственного режима в амбулаторных условиях и частыми госпитализациями, с социально-трудовой дезадаптацией, требующим прямой социальной поддержки. В отделении должен проводиться весь спектр психосоциальных лечебно-реабилитационных мероприятий, что позволяет оказывать помощь различным категориям больных.

Как уже отмечалась, основная масса больных бóльшую часть времени получает психиатрическую помощь в амбулаторных условиях. При этом большинство пациентов (более 85%) с шизофренией находятся под диспансерным наблюдением. Тем не менее тяжесть имеющейся симптоматики у них может значительно различаться, что определяет различную же интенсивность наблюдения. Общим правилом является необходимость осмотра пациента, состоящего под диспансерным наблюдением не реже одного раза в год. Однако очевидно, что в большинстве случаев пациент должен наблюдаться специалистами, осуществляющими психиатрическую помощь, значительно чаще.

После выписки пациента из психиатрической больницы/дневного стационара целесообразно рекомендовать ему посетить диспансер в течение первых трех дней (предпочтительно на следующий день) после выписки. Цели данного посещения — оценка статуса больного, выписка рецептов и назначение кратности посещения психоневрологического диспансера. Рекомендованная частота визитов к участковому психиатру в этих случаях составляет 1 раз в месяц в течение как минимум первых 6–12 мес после выписки из больницы, однако может варьировать в зависимости от особенностей состояния пациента.

В случае проведения долечивающей терапии пациенту можно рекомендовать посещение психоневрологического диспансера от одного до нескольких раз в неделю. Такая же кратность посещения участкового психиатра необходима при осуществлении купирования обострений симптоматики амбулаторного уровня. Однако большинство пациентов (примерно 60% всех состоящих под диспансерным наблюдением) нуждаются в ежемесячных осмотрах. Более редкие посещения участкового психиатра (обычно 1 раз в 3 мес) возможны для больных со стойкими

ремиссионными состояниями на подобранных стабильных дозах психотропных препаратов. Посещения 1–2 раза в год допустимы лишь для небольшой группы пациентов с длительными стойкими, зачастую многолетними ремиссионными состояниями, не нуждающихся в коррекции психофармакотерапии и проведении активных социально-терапевтических и социально-реабилитационных мероприятий.

Необходимость последних наряду со специальными задачами динамической клинико-социальной оценки состояния больных и особенностями проведения терапии обусловливает выделение категорий больных со специальными задачами их наблюдения: пациенты на начальных этапах заболевания; пациенты с проблемами комплаенса, то есть полностью или частично не выполняющие предписанный режим лечения; пациенты с суицидальными мыслями и намерениями; пациенты, получающие терапию препаратами пролонгированного действия; пациенты с комплексом социальных проблем; пациенты с психическими расстройствами, осложненными болезнями зависимости. В соответствии с указанными особенностями должны быть определены и осуществляться конкретные мероприятия по оказанию помощи данным больным.

Описанные звенья психиатрической службы (психиатрическая больница, дневной стационар, участок диспансера) не являются изолированными, а функционируют в тесном взаимодействии друг с другом, представляя в каждом конкретном случае определенный этап оказания помощи (рис. 4). В ее основе лежит амбулаторная служба, осуществляющая текущее наблюдение за состоянием пациента, проведение поддерживающей и профилактической терапии (как лекарственной, так и психосоциальной) и, в случае необходимости, ее коррекции. При невозможности осуществления лечения обострений симптоматики в амбулаторных условиях пациент направляется в один из дневных стационаров либо в психиатрическую больницу. Выписка из последней осуществляется либо непосредственно на участок психоневрологического диспансера, либо в полустационарное звено для долечивания, после которого пациент продолжает наблюдаться в участковой службе.

Результативность оказанной психиатрической помощи определяется по уровню достигнутой социально-личностной автономии пациента при возможно более полном купировании психопатологической симптоматики, отсутствии побочных эффектов и осложнений терапии (рис. 5).

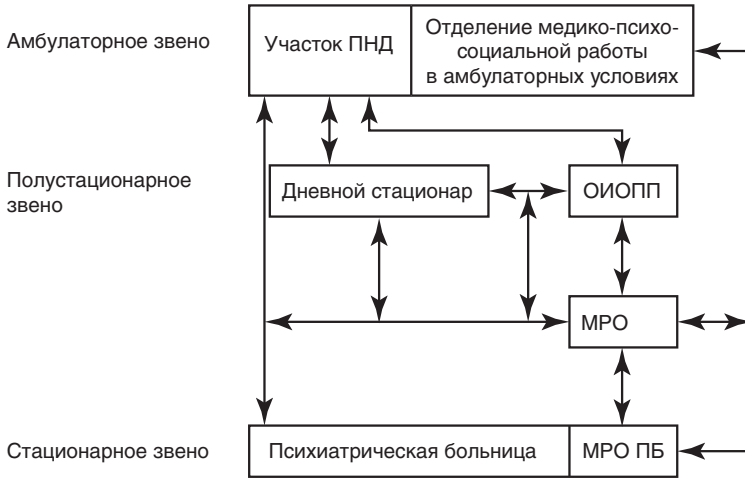

Рис. 4. Маршрутизация при оказании психиатрической помощи больным шизофренией

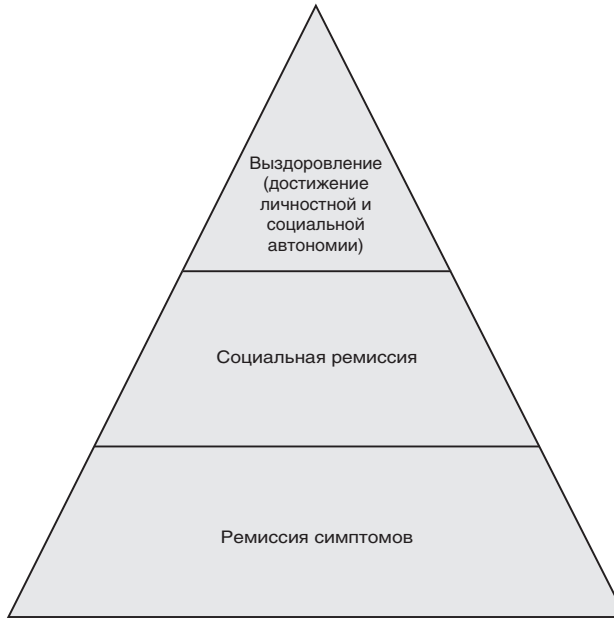

Рис. 5. Иерархия задач при оказании психиатрической помощи больным шизофренией

При этом именно социальное функционирование больных является в определенной степени интегративным показателем, учитывающим совокупность клинических и социальных характеристик (семейные отношения, работа/учеба, физическая работоспособность, интеллектуальная продуктивность, досуг, социальные сети и коммуникативные способности, навыки повседневной жизни) и позволяющим с наибольшей полнотой определить результат оказанной психиатрической помощи. Психиатрическая служба не может быть ориентирована только на купирование психопатологической симптоматики и профилактику повторных обострений заболевания; речь идет о возращении пациента к прежнему или обретению им нового, субъективно значимого уровня социального функционирования, связанного с развитием личности, ее самооценкой, отношением к себе, болезни, окружающим обстоятельствам, прошлому, настоящему и будущему и формированием адаптивной ценностной ориентации.

Заключение

Шизофрения, имея более чем столетнюю историю изучения, на сегодняшний день является одним из наиболее загадочных заболеваний. Несмотря на накопленный за это время огромный клинический материал, в последние годы дополненный большим массивом нейробиологических исследований, диагностика шизофрении по-прежнему строится на описательных критериях, клиническая значимость которых определяется с опорой преимущественно на статистическую аргументацию (фактически на частоту встречаемости признака). Характерно стремление «дестигматизировать» заболевание, исключая из систематики легкие формы и концентрируясь на наиболее тяжелых вариантах течения (что нехарактерно даже для угрожающих жизни болезней — всегда есть относительно благоприятные подтипы). Фактически речь идет об определенном «консенсусе» специалистов в отношении того, что следует относить к шизофрении, а какие психические расстройства выходят за ее рамки.

С другой стороны, огромные силы и средства расходуются на проведение нейробиологических исследований, в том числе и высокотехнологичных, однако изучают они все те же «неопределенные» диагностические категории, отнесенные к данному заболеванию, рассматривая их как единую болезнь (вместе с тем, скорее всего, как и предполагалось изначально, речь идет о «группе шизофрений»). При этом особенности проявлений и течения болезни, как правило, не учитываются, что в совокупности нивелирует полученные результаты.

Таким образом, на повестке дня стоит весьма сложная задача определения биологических процессов, лежащих в основе шизофрении (или нескольких заболеваний,

которые в настоящее время относятся к данной болезни), и выделения ее биологических маркеров — измеряемых биологических характеристик, отражающих патологический процесс, реакцию организма на него и на осуществляемое лечение. При этом необходимо выделять маркеры уязвимости (предрасположенности к заболеванию), маркеры собственно болезни, ее активности и тяжести, маркеры прогноза и, наконец, маркеры неспецифических биологических последствий и компенсаторных образований. Для каждого из них следует определять специфичность, то есть способность биомаркера дифференцировать конкретное заболевание или его характеристики от других сходных клинических состояний, и чувствительность — вероятность наличия заболевания или его характеристики при его положительном значении. Решение этой задачи позволит разработать мультимодальные диагностические критерии, учитывающие этиологию и патогенез заболевания, риск его развития и активность патологического процесса, а также определяющие мишени биологической и психосоциальной терапии.

Приложение

Характеристики психотропных средств

Антипсихотики (пероральные формы)

Таблица 1

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Азенапин	10–20 мг/сут	5 мг № 20, № 60, № 100	C	Сублингвально, таблетку нельзя ломать. Принимают 2 раза в день
Алимемазин	5–40 мг/сут	5 мг; № 25, № 50	N	Принимают 3–4 раза в день
Амисульприд	50–1200 мг/сут. 50–300 мг/сут при преобладании негативных расстройств. 400–1200 мг/сут при преобладании продуктивной симптоматики	100 мг, 200 мг, 400 мг № 30; раствор 60 мл (100 мг/мл)	N	Дозу, превышающую 400 мг, следует распределять на 2 приема
Арипипразол	10–30 мг/сут	10 мг, 15 мг, 30 мг; № 30	C	Можно принимать 1 раз в сутки
Галоперидол	1,5–60 мг/сут	1,5 мг, 5 мг № 50, капли для приема внутрь (1 мл/2 мг)	C	В настоящее время высокие дозы не рекомендуются к применению. При купирующей терапии средняя суточная доза — 20 мг, разделенная на 2–3 приема
Зипрасидон	80–160 мг/сут	40 мг, 60 мг, 80 мг; № 30	C	Суточная доза распределяется на 2 приема
Зуклопентиксол	2–75 мг/сут	2 мг, 10 мг, 25 мг; № 50	N	Средняя суточная доза составляет 10–50 мг

Продолжение табл. 1

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Кветиапин	150–800 мг/сут	25 мг, 100 мг, 200 мг; № 30, № 60; кветиапин длительного высвобождения 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг; № 60	C	Суточная доза кветиапина распределяется на 2 приема; суточную дозу кветиапина длительного высвобождения можно принимать 1 раз в день, таблетки нельзя делить
Клозапин	25–600 мг/сут	25 мг, 100 мг; № 50	B	Средняя суточная доза составляет 200–400 мг, разделенные на 2–3 приема
Левомепромазин	25–200 мг/сут	25 мг № 50	C	Суточная доза распределяется на 2–3 приема
Оланзапин	5–20 мг/сут	5 мг, 10 мг; № 28	C	Возможен прием препарата 1 раз в день. Существует лекарственная форма в виде таблеток для рассасывания (ку-таб)
Палиперидон	3–12 мг/сут	3 мг, 6 мг, 9 мг, 12 мг; № 28, № 30, № 56	C	Рекомендованная доза 6 мг 1 раз в сутки. При необходимости повысить дозу она увеличивается на 3 мг с интервалом не менее 5 сут. Таблетки нельзя разжевывать, делить на части, измельчать
Перициазин	10–100 мг (200 мг) в сутки	10 мг № 50; раствор для приема внутрь 4% 30 мл, 100 мл, 125 мл	C	Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема
Перфеназин	4–80 мг/сут	4 мг, 10 мг; № 50	N	Суточная доза принимается в 2–3 приема
Рисперидон	2–6 мг в день (в отдельных случаях до 10 мг)	2 мг, 4 мг; № 20; раствор для приема внутрь 1 мг/1 мл; флакон 30 мл, 100 мл	C	В дозе более 10 мг не наблюдается повышения эффективности по сравнению с меньшими дозами, но возрастает риск побочных эффектов

Окончание табл. 1

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Сертиндол	4–20 мг/сут	4 мг № 30; 12 мг, 16 мг, 20 мг; № 14, № 28, № 56	N	Начальная доза 4 мг, дозу увеличивают до терапевтической (12–20 мг) на 4 мг каждые 4–5 дней
Сульпирид	100–1200 мг/сут	50 мг № 30; 200 мг № 12, № 30	N	Суточная доза распределяется на 3 приема
Тиоридазин	10–150 мг/сут	10 мг, 25 мг; № 60	N	Суточная доза распределяется на несколько приемов. С осторожностью применять у пожилых людей (доза должна быть уменьшена)
Трифлуоперазин	2–40 мг	1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг; № 50, № 100	N	Суточная доза распределяется на 2–4 приема
Флупентиксол	1–40 мг	0,5 мг, 1 мг, 5 мг; № 50, № 100	N	Суточная доза распределяется на 1–3 приема
Хлорпромазин	25–600 мг	25 мг, 50 мг, 100 мг; № 10	N	Суточная доза распределяется на несколько приемов. Драже нельзя делить
Хлорпротиксен	10–600 мг	15 мг, 50 мг; № 30	N	Суточная доза распределяется на несколько приемов

Антипсихотики (инъекционные формы для купирующей терапии)

Таблица 2

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Примечание
Галоперидол	5–60 мг/сут	Раствор для инъекций 0,5% 1 мл (5 мг) № 5	Для внутримышечного и внутривенного введения. Высокие дозы (выше 30 мг/сут в настоящее время применять не рекомендуется). Суточная доза разделяется на несколько инъекций
Зипрасидон	10–40 мг/сут	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения — 1 флакон, 30 мг	Только для внутримышечного введения (внутривенно вводить нельзя). Длительность инъекционной терапии не более 3 дней. Дозу 10 мг можно вводить каждые 2 ч. Дозу 20 мг можно вводить каждые 4 ч
Зуклопентиксола ацетат	50–150 мг 1 раз в 2–3 дня	Раствор для внутримышечного введения (масляный) 50 мг/мл № 5	Количество инъекций обычно не превышает 3 (при необходимости вторую инъекцию можно делать через 24–48 ч). При переводе на таблетированную форму через 2–3 дня после последней инъекции 100 мг назначают 40 мг зуклопентиксола *per os*. При необходимости перевода на дюрантный нейролептик последняя инъекция зуклопентиксола ацетата делается в одном шприце (коинъекия) с зуклопентиксола деканоатом
Левомепромазин	25–200 мг/сут	Раствор для внутримышечного введения 25 мг/1 мл	Возможно внутримышечное или внутривенное медленное введение (до 100 мг). Суточная доза разделяется на несколько введений (максимальная доза — в вечерние часы). Инъекцию целесообразно комбинировать с подкожным введением кордиамина и контролировать артериальное давление, по возможности сохраняя в течение 30 мин после инъекции постельный режим
Сульпирид	Для купирования психотической симптоматики 200–800 мг/сут	Раствор для внутримышечного введения 50 мг/1 мл — ампулы по 2 мл № 6	Суточную дозу разделяют на несколько введений

Окончание табл. 2

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Примечание
Трифлуоперазин	1–6 мг (10 мг)	Раствор для инъекций 0,2% — 1 мл (2 мг/1 мл); № 10	Суточная доза разделяется на несколько инъекций
Хлорпромазин	25–150 мг	Раствор для инъекций 2,5% 2 мл (25 мг/1 мл); № 10	Возможно внутримышечное или внутривенное медленное введение (до 100 мг). Суточная доза разделяется на несколько введений (максимальная доза — в вечерние часы). Инъекцию целесообразно комбинировать с подкожным введением кордиамина и контролировать артериальное давление, по возможности сохраняя в течение 30 мин после инъекции постельный режим

Антипсихотики (дюрантные инъекционные формы для поддерживающей и профилактической терапии)

Таблица 3

Препарат	Интервал доз (мг)	Форма выпуска	Интервал между введениями	Примечание
Галоперидола деканоат	12,5–150	50 мг/1 мл № 5	2–4 нед	Поддерживающая доза соответствует 20-кратной суточной дозе перорального галоперидола. Максимальная начальная доза не должна превышать 100 мг. Следует избегать введения доз выше 150 мг
Флуфеназина деканоат	12,5–100	25 мг/1 мл № 5	15–35 дней	При необходимости использования дозы, превышающей 50 мг, рекомендуется увеличивать каждую последующую инъекцию на 12,5 мг
Флупентиксола деканоат	20–200	20 мг/1 мл №10 100 мг/мл	2–4 нед	Доза 40 мг 1 раз в 2 нед соответствует 10 мг *per os* ежедневно. Максимальная концентрация достигается к концу 1-й недели после инъекции; в этот период требуется продолжение приема таблеток в уменьшенной дозе

Окончание табл. 3

Препарат	Интервал доз (мг)	Форма выпуска	Интервал между введениями	Примечание
Зуклопениксола деканоат	200–400 (500–750)	200 мг/1 мл №10 500 мг/1 мл №5	2–4 нед	При переходе на пролонг суточная доза таблетированного препарата умножается на 8. Максимальная концентрация достигается к концу 1-й недели после инъекции; в этот период требуется продолжение приема таблеток в уменьшенной дозе
Рисперидон длительного высвобождения	25–50	25 мг/1 флакон 37,5 мг/1 флакон 50 мг/1 флакон	2 нед	Высвобождение активного вещества отсутствует в течение первых 3 нед; основное высвобождение происходит с 4-й по 6-й недели. Стандартная доза — 25–50 мг 1 раз в 2 нед. Увеличение дозы осуществляется не чаще чем 1 раз в 4 нед, а эффект ожидается не ранее 3 нед после первой инъекции увеличенной дозы
Палиперидона пальмитат	50–150	50 мг/0,5 мл 75 мг/0,75 мл 100 мг/1 мл 150 мг/1,5 мл	4 нед	Начинать лечение следует с дозы 150 мг в 1 день и 100 мг через 1 нед (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Рекомендуется поддерживающая доза 75–100 мг 1 раз в месяц, дозу можно корректировать ежемесячно. Эффект изменения дозы может полностью проявиться только через несколько месяцев
Суспензия палиперидона для внутримышечного введения пролонгированного действия	175–525	200 мг/1 мл 0,875 мл (175 мг) 1,315 мл (263 мг) 1,75 мл (350 мг) 2,625 мл (525 мг)	3 месяца	Назначается только после применения палиперидона пальмитата в течение не менее 4 мес. Две последние инъекции палиперидона пальмитата целесообразно оставлять неизменными. Схема пересчета палиперидона пальмитата в суспензию палиперидона пролонгированного действия: 50–175 мг; 75–263 мг; 100–350 мг; 150–525 мг (коэффициент пересчета — 3,5)

Эквиваленты доз антипсихотиков

Таблица 4

Препарат	Эквивалент дозы, соответствующий 1 мг оланзапина
Азенапин	0,89–1,33
Амисульприд	31,41–38,33
Арипипразол	1,26–1,49
Галоперидол	0,39–0,89
Зипрасидон	5,33–8,0
Кветиапин	20–37,04
Клозапин	20–40
Оланзапин	1
Палиперидон	0,4–0,45
Перфеназин	3,5
Рисперидон	0,27–0,38
Сертиндол	1–1,08
Тиоридазин	37,1
Трифлуоперазин	1,1
Флуфеназин	0,5
Хлорпромазин	21,31–38,88

Примечание. Модифицировано из Leucht S. et al., 2015.

Антидепрессанты

Таблица 5

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Агомелатин	25–50 мг/сут	25 мг; № 14, № 28	N	Рекомендован прием 1 раз в сутки перед сном. Перед началом приема необходимо оценить функциональные печеночные пробы. Прием препарата не может быть начат при повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы. Функция печени должна контролироваться через 3, 6, 12, 24 нед приема препарата
Амитриптилин	25–300 мг/сут	10 мг, 25 мг; № 50	C	Суточная доза может быть разделена на несколько приемов
Венлафаксин	75–375 мг/сут	37,5 мг, 75 мг; № 30 капсулы 75 мг, 150 мг; № 28	C	Суточная доза распределяется на 2–3 приема. Капсулы по 75 и 150 мг (пролонгированного действия) можно принимать 1 раз в сутки. Капсулы нельзя делить, жевать, измельчать
Вортиоксетин	5–20 мг/сут	5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг; № 14, № 28	C	Начальная доза составляет 10 мг/сут. Препарат принимается 1 раз в сутки
Дулоксетин	30–120 мг/сут	30 мг, 60 мг; № 14, № 28	C	Суточная доза распределяется на 1–2 приема
Кломипрамин	25–300 мг/сут	25 мг; № 30 75 мг; № 10	C	Суточная доза распределяется на 2–3 приема. Таблетки пролонгированного действия 75 мг принимаются 1 раз в сутки (нельзя делить, жевать, измельчать)
Мапротилин	25–150 мг/сут	25 мг; № 30	B	Суточная доза распределяется на 2–3 приема
Миансерин	30–90 мг/сут	30 мг; № 20	N	Суточная доза может быть распределена на несколько приемов или однократно на ночь (с учетом снотворного эффекта). Проглатывать, не разжевывая. Возможно развитие акатизии

Окончание табл. 5

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Милнаципран	50–250 мг/сут	25 мг, 50 мг; № 28, № 56	C	Суточную дозу целесообразно разделить на 2 приема в первой половине дня. Препарат предпочтительно принимать во время еды
Миртазапин	15–45 мг/сут	15 мг, 30 мг, 45 мг; № 30	C	Препарат предпочтительно принимать 1 раз в сутки, вечером перед сном. Возможно применение 2 раза в сутки — утром и вечером (более высокую дозу следует принимать на ночь). Существует лекарственная форма в виде таблеток для рассасывания (ку-таб)
Пароксетин	10–50 мг/сут	20 мг; № 30	D	Препарат может приниматься 1 раз в сутки
Сертралин	50–200 мг/сут	50 мг, 100 мг; № 14, № 28	C	Препарат может приниматься 1 раз в сутки
Тразодон	100–600 мг/сут	150 мг; № 20	C	Таблетки следует принимать внутрь за 30 мин до еды или через 2–4 ч после еды. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Суточная доза более 150 мг должна быть разделена на 2 приема, причем меньшую дозу принимают после обеда, а основную — перед сном
Флувоксамин	50–300 мг/сут	50 мг, 100 мг; № 15	C	Препарат можно принимать однократно, предпочтительно перед сном. Если суточная доза более 100 мг, то ее следует разделить на 2–3 приема
Флуоксетин	10–80 мг/сут	10 мг, 20 мг; № 10, № 20, № 30	C	Препарат назначается 1 раз в сутки, предпочтительно в первой половине дня. При использовании высоких доз возможно применение 2–3 раза в сутки
Циталопрам	10–40 мг/сут	10 мг, 20 мг; № 30	C	Препарат можно принимать 1 раз в сутки
Эсциталопрам	5–20 мг/сут	5 мг, 10 мг, 20 мг; № 30	C	Препарат можно принимать 1 раз в сутки

Эквиваленты доз антидепрессантов

Таблица 6

Препарат	Эквивалент дозы, соответствующий 40 мг флуоксетина
Агомелатин	53,2
Амитриптилин	130,8
Венлафаксин	169,6
Кломипрамин	116,1
Мапротилин	114,8
Миансерин	101,1
Миртазапин	50,9
Пароксетин	30,8
Сертралин	101,2
Тразодон	401,4
Флувоксамин	159,2
Эсциталопрам	18,0

Примечание. Модифицировано из Hayasaka Y. et al., 2015.

Иерархия эффективности (отношение шансов) антидепрессантов при их прямом сопоставлении

Таблица 7

		Препарат 1									
		Миртазапин	Эсциталопрам	Венлафаксин	Сертралин	Циталопрам	Пароксетин	Милнаципран	Флуоксетин	Дулоксетин	Флувоксамин
Препарат 2	Миртазапин										
	Эсциталопрам	1,04									
	Венлафаксин	1,08	1,03								
	Сертралин	1,10	1,06	1,02							
	Циталопрам	1,25	1,19	1,16	1,14						
	Пароксетин	**1,35**	**1,30**	**1,27**	**1,22**	1,08					
	Милнаципран	1,35	1,30	1,27	1,23	1,09	1,00				
	Флуоксетин	**1,37**	**1,32**	**1,28**	**1,25**	1,10	1,02	1,01			
	Дулоксетин	**1,39**	**1,33**	**1,30**	1,27	1,12	1,03	1,03	1,01		
	Флувоксамин	**1,41**	**1,32**	**1,30**	1,27	1,13	1,04	1,03	1,02	1,01	
	Ребоксетин	2,03	1,95	1,89	1,85	1,63	1,50	1,50	1,48	1,46	1,45

Примечание. Чем выше значение, тем больше преимущество препарата 1 по сравнению с препаратом 2 (показатель 1 указывает на равную эффективность). Полужирным выделены статистически значимые различия. Модифицировано из Cipriani A. et al., 2009.

Нормотимики

Таблица 8

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Карбамазепин	100–1600 мг/сут	200 мг; № 30, № 40, № 50	D	Суточная доза распределяется на 2–4 приема (ретардированную форму принимают 2 раза в сутки). Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме, уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты следующих препаратов: циталопрам, тразодон, трициклические антидепрессанты, клоназепам, ламотриджин, топирамат, вальпроевая кислота, клозапин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, алпразолам. Комбинированное применение карбамазепина и лития, а также карбамазепина и нейролептических средств (галоперидола, тиоридазина) может привести к повышению частоты нежелательных неврологических реакций (в случае последней комбинации — даже при терапевтических концентрациях активных веществ в плазме крови)
Ламотриджин	25–500 мг/сут	25 мг, 50 мг, 100 мг; № 30	C	При необходимости комбинации ламотриджина с другими лекарственными средствами следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата
Препараты вальпроевой кислоты	10–50 мг/кг в сутки	300 мг, 500 мг; № 30, № 50, № 100	D	Суточная доза распределяется на 2–3 приема во время еды. Ретардированную форму препарата можно принимать 1–2 раза в сутки. При терапии аффективных расстройств начальная доза обычно составляет 750 мг в сутки, средняя — 1000–2000 мг в сутки. Диапазон терапевтической эффективности обычно находится в интервале 40–100 мг/л (300– 700 мкмоль/л). При концентрации препарата в плазме крови более 200 мг/л доза должна быть уменьшена

Окончание табл. 8

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Соли лития	0,6–2,4 г/сут	0,3 г; № 50	D	Суточная доза распределяется на 3–4 приема. В дозах, превышающих 2 г в сутки длительность терапии не должна превышать 1–2 нед. Лечение осуществляется при обязательном контроле содержания лития в крови. При купирующей терапии концентрация лития в крови должна быть 0,8–1,2 ммоль/л, при поддерживающем лечении — 0,4–0,8 ммоль/л; если концентрация превышает 1,2 ммоль/л, следует снизить суточную дозу

Транквилизаторы

Таблица 9

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Алпразолам	0,5–4,5 мг/сут	0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг; № 50	**D**	Суточная доза распределяется на 2–3 приема. Прием начинают с минимальных доз: 0,25–0,5 мг/сут
Диазепам	2–30 мг	5 мг № 20; раствор 0,5% 2 мл (10 мг) № 5; № 10	**D**	При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами (в том числе с амитриптилином) возможны усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышение концентрации антидепрессантов и усиление холинергического действия
Клоназепам	0,5–6 мг/сут	0,5 мг, 2 мг; № 30	**D**	Суточную дозу можно разделить на несколько приемов
Феназепам	0,5–5 мг (10 мг) в сутки	0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг; № 50 раствор для инъекций 1% 1 мл № 10	**N**	Суточную дозу можно разделить на несколько приемов. Препарат в растворе можно вводить внутримышечно или внутривенно

Средства, применяемые для коррекции нейролептической экстрапирамидной симптоматики

Таблица 10

Препарат	Интервал доз	Форма выпуска	Безопасность при беременности (FDA)	Примечание
Амантадина сульфат	100–600 мг	100 мг № 30; раствор для инъекций 500 мл (0,4 мг/мл — всего 200 мг); № 2	**C**	Препарат принимают в первой половине дня (последний прием не позднее 16 ч). В первые 3 дня назначают по 1 таблетке в сутки, затем повышают дозу до 2 таблеток в сутки. Возможно дальнейшее повышение дозы на 1 таблетку в неделю. Внутривенно назначают по 500 мл 1–2 раза в сутки. Дозу можно увеличить до 3 раз в сутки по 500 мл. Продолжительность вливания — 3 ч (55 капель/мин). Противопоказан одновременный прием амантадина и препаратов, вызывающих увеличение интервала *QT*. С осторожностью применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Следует избегать резкой отмены препарата
Бипериден	2–12 мг (16 мг) в сутки (при парентеральном введении — 20 мг/сут)	2 мг № 50, № 100; раствор для инъекций 0,5% 1 мл (5 мг); № 5	**C**	Суточную дозу следует разделить на несколько приемов. Разовая доза при внутримышечном введении обычно составляет 5 мг. Повторно можно вводить препарат не ранее чем через 30 мин. Побочные действия препарата в основном связаны с холинолитическими эффектами
Тригексифенидил	2–12 мг (20 мг) в сутки	2 мг; № 50	**N**	Суточную дозу следует разделить на несколько приемов. Пациентам пожилого возраста назначают с осторожностью в связи с холинолитическим действием препарата

Литература

1. *Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В.* Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 472 с.
2. *Ануфриев А.К.* К понятиям «латентное» и «резидуальное» в шизофрении // VI Всесоюз. съезд невропатологов и психиатров. Т. 3. — М., 1975. — С. 19–23.
3. *Блейлер Е.* Руководство по психиатрии / пер. с нем. — Берлин, 1920. — 537 с.
4. *Воробьев В.Ю.* Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988.
5. *Гурович И.Я.* Побочные эффекты и осложнения при нейролептической терапии больных шизофренией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1971.
6. *Гурович И.Я., Голланд В.Б., Зайченко Н.М.* Динамика показателей деятельности психиатрической службы России (1994–1999 гг.). — М.: Медпрактика, 2000. — 506 с.
7. *Гурович И.Я., Голланд В.Б., Сон И.М., Леонов С.А., Огрызко Е.В.* Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006). — М.: Медпрактика, 2007. — 570 с.
8. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сторожакова Я.А.* Ремиссии и личностно-социальное восстановление (recovery) при шизофрении: предложения к 11-му пересмотру МКБ // Социальная и клиническая психиатрия. — 2008. — Т. 28. — № 4. — С. 34–39.
9. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С.* Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 8. — С. 11–19.
10. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Голланд В.Б., Зайченко М.* Психиатрическая служба в России в 2006–2011 гг. — М.: Медпрактика, 2012. — 600 с.
11. *Джексон Дж. Х.* Избранные работы по афазии. — СПб., 1996.
12. *Жариков Н.М., Либерман Ю.И.* Стандартизированные синдромы унификации клинической оценки состояния больных шизофренией (методическое письмо). — М., 1970. — 75 с.
13. *Зайцева Ю.С.* Первый психотический эпизод. Пятилетний катамнез. Клинико-нейропсихологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 198 с.
14. *Карлссон А., Лекрубьер И.* Прогресс дофаминовой теории шизофрении. Справочное пособие для врачей. — М., 2003.

15. *Кекелидзе З.И., Казаковцев Б.А.* (ред.). Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации. Статистический справочник. — М., 2015. — 572 с.
16. *Крепелин Э.* Психиатрия. Учебник для студентов и врачей. Изд. 5 / пер. с нем. — СПб.: Государственная типография, 1898.
17. *Крепелин Э.* Учебник психиатрии для врачей и студентов / пер. с нем. — М., 1910. — 468 с.
18. *Личко А.Е.* Шизофрения у подростков. — Л., 1989. — 216 с.
19. *Логвинович Г.В., Семке А.В., Бессараб С.Т.* Негативные расстройства и адаптационные возможности у больных шизофренией в ремиссиях. — Томск, 1992. — 170 с.
20. *Магомедова М.В.* Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 142 с.
21. *Малин Д.И.* Нефармакологические методы лечения и место плазмафереза в современной биологической терапии эндогенных психозов (клинико-психопатологическое и клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 40 с.
22. *Малин Д.И.* Терапия критических состояний в психиатрии. Клинические рекомендации. — 2015. — www.psychiatr.ru/news/423.
23. *Меграбян А.А.* Деперсонализация. — Ереван, 1962.
24. *Мелехов Д.Е.* Клинические основы прогноза трудоспособности. — М., 1963. — 198 с.
25. Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств (клиническое руководство) / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича. — М., 1999.
26. *Мосолов С.Н.* Основы психофармакотерапии. — М.: Восток, 1996. — 288 с.
27. *Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М.* и соавт. Валидизация международных критериев на популяции амбулаторных больных // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110. — № 5. — С. 71–75.
28. *Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н.* Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. — 2011. — Т. 21. — № 3. — С. 36–42.
29. *Наджаров Р.А.* Клиника, основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях / В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез / под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1969. — С. 29–119.

30. *Пантелеева Г.П., Цуцульковская М.Я., Беляев Б.С.* Гебоидная шизофрения. — М.: Медицина, 1986. — 192 с.
31. *Пападопулос Т.Ф.* Острые эндогенные психозы. Психопатология и систематика. — М.: Медицина, 1975. — 192 с.
32. *Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В.* Метакогнитивный тренинг для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. — № 3. — С. 33–36.
33. Первый психотический эпизод / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. — М.: Медпрактика, 2011. — 492 с.
34. *Саркисян В.В., Гурович И.Я.* Формы и методы работы дневных стационаров. Методические рекомендации. Утверждены Минздравом СССР от 11.08.1979. № 21-59/IIС-79-II/ДС.
35. *Семке А.В.* Эпидемиология, систематика, патодинамические основы и средовые условия нарушений социальной адаптации при шизофрении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 1995. — 50 с.
36. *Снедков Е.В.* Эволюция учения о шизофрении // Воен.-мед. журн. — 2003. — № 7. — С. 56–63.
37. *Снежневский А.В.* О нозологической специфичности психопатологических синдромов // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1960. — Т. 60. — № 1. — С. 91–108.
38. *Снежневский А.В.* (ред.). Шизофрения. Клиника и патогенез. — М.: Медицина, 1969. — 464 с.
39. *Снежневский А.В.* (ред.). Руководство по психиатрии. Т. 1. — М.: Медицина, 1983. — 480 с.
40. *Сухарева Г.Е.* О некоторых особенностях симптоматики шизофрении у детей и подростков в переходных фазах развития / В кн.: Гос. н.-и. психоневрол институт им. В.М. Бехтерева. — 1961. — Т. 25. — С. 57–66.
41. *Тиганов А.С.* Фебрильная шизофрения. — М.: Медицина, 1982. — 128 с.
42. *Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова АА., Шмуклер А.Б.* Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — Т. 17. — № 4. — С. 67–77.
43. *Шейдер Р.* Психиатрия. — М.: Практика, 1998. — 485 с.
44. *Шнайдер К.* Клиническая психопатология. Изд. 14, неизменное. — М.: Сфера, 1999. — 296 с.
45. *Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С.* Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. — 2012. — Т. 22. — № 2. — С. 10–15.

46. *Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А.* Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. — 2013. — Т. 23. — № 4. — С. 19–23.
47. *Aleman A., Kahn R.S., Selten J.-P.* Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60. — P. 565–571.
48. *Andreasen N.C., Carpenter W.T., Kane J.M. et al.* Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus // Am. J. Psychiatry. — 2005. — Vol. 162. — P. 441–449.
49. *Barnes T.R.E.* and the Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J. Psychopharmacol. — 2011. — Vol. 25. — N. 5. — P. 567–620.
50. *Bleuler E.* Dementia Praecox order Grupper der Schizophrenien. — Leipzig. 1911.
51. *Bleuler M.* Schizophrenic disorders, long-term patients and family study. — Yale University Press, 1978. — 529 p.
52. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization, 2006. — Retrieved July 27, 2012.
53. *Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J., Dewailly J., Aubin F.* Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // Br. J. Psychiatry. — 1995. — Vol. 166. — N. 1. — P. 68–72.
54. *Brown A.S., Derkits E.J.* Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies // Am. J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 167. — P. 261–280.
55. *Cardno A.G., Gottesman I.I.* Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star war mx and functional genomics // Amer. J. Med. Genetics. — 2000. — Vol. 97. — N. 1. — P. 12–17.
56. *Carlsson A., Lindqvist M.* Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // Acta Pharmacol. Toxicol. — 1963. — Vol. 20. — P. 140–144.
57. *Ciompi L.* The natural history of schizophrenia in the long term // Br. J. Psychiatry. — 1980. — Vol. 136. — P. 413–420.
58. *Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Higgins J.P., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I.M., McGuire H., Tansella M., Barbui C.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 746–758.

59. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). American Psychiatric Association. — Washington D.C., 2013.
60. *Dickinson D.* Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 2014. — Vol. 171. — N. 1. — P. 9–12.
61. *Frith C.D., Blakemore S., Wolpert D.M.* Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action // Brain Res. — 2000. — Vol. 31. — N. 2–3. — P. 357–363.
62. *Gobbi G., Comai S., Debonnel G.* Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open-label, comparative study // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2014. — Vol. 10. — P. 757–765.
63. *Gottesman I.I., Gould T.D.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — P. 636–645.
64. *Gottesman I.I., Laursen T.M., Bertelsen A et al.* Severe mental disorders in offsprimgs with 2 psychiatrically ill parents // Arch. Gen Psychiatry. — 2010. — Vol. 67. — N. 3. — P. 252–257.
65. *Greenwood T.A., Lazzeroni L.C, Murray S.S., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Green M.F., Gur R.E., Gur R.C., Hardiman G., Kelsoe J.R., Leonard S., Light G.A., Nuechterlein K.H., Olincy A., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Freedman R., Braff D.L.* Analysis of 94 Candidate Genes and Twelve Endophenotypes for Schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 168. — N. 9. — P. 930–946.
66. *Greenwood T.A., Swerdlow N.R., Gur R.E., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R., Green M.F., Gur R.C., Lazzeroni L.C., Nuechterlein K.H., Olincy A., Radant A.D., Ray A., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Sugar C.A., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Light G.A., Braff D.L.* Genome-Wide Linkage Analyses of 12 Endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 2013. — Vol. 170. — P. 521–532.
67. *Crow T.J.*Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine // Br. J. Psychiatry. — 1980. — Vol. 137. — P. 383–386.
68. *Gur R.E., Calkins M.E., Gur R.C., Horan W.P., Nuechterlein K.H., Seidman L.J., Stone W.S.* The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes // Schizophrenia Bulletin. — 2007. — Vol. 33. — N. 1. — P. 49–68.
69. *Hayasaka Y., Purgato M., Magni L.R., Ogawa Y., Takeshima N., Cipriani A., Barbui C., Leucht S., Furukawa T.A.* Dose equivalents of antidepressants:

Evidence-based recommendations from randomized controlled trials // J. Aff. Dis. — 2015. — Vol. 180. — P. 179–184.
70. *Hulshoff Pol H.E., Kahn R.* What happens after first episode? A review of progressive brainchanges in chronically ill patients with schizophrenia // Sch. Bull. — 2008. — Vol. 34. — N. 2. — P. 354–366.
71. *Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al.* Schizophrenia: manifestation, incidence and course in different cultures // Psychol. Med. — 1992. — Vol. 22. — Suppl. 20. — P. 1–97.
72. *Jackson J.H.* Selecting writings of John Hughlings Jackson. — 1931.
73. *Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.* Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. — 1988. — Vol. 45. — N. 9. — P. 789–796.
74. *Kapur S.* Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — P. 13–23.
75. *Kirkbride J.B., Fearon P., Morgan C.* Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center Aetiology and Ethnicity in Schizophrenia and Related Psychosis (AeSOP) study // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — P. 250–258.
75. *Leucht S., Cipriani A., Spineli A., Mavridis D., Örey D., Richter F., Samara M., Barbui C., Engel R.R., Geddes J.R., Kissling W., Stapf M.P., Lässig B., Salanti G., Davis J.M.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 951–962.
76. *Leucht S., Samara M., Heres S., Patel M.X., Furukawa T., Cipriani A., Geddes J., Davis J.M.* Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: The classical mean dose method // Schizophr. Bull. — 2015. — Vol. 41. — N. 6. — P. 1397–1402.
77. *Lewis G., David A., Andreasson S., Allebeck P.* Schizophrenia and city life // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 137–140.
78. *Lichtenshtein P., Yip B.H., Bjork C.* Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — N. 9659. — P. 234–239.
79. *Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B., McGlashan Th.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J.* Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2-nd ed. APA. — 2010.
80. *McGrath J., Saha S., Welham J. et al.* A systematic review of the incidence of schizophrenia // B. M. C. Med. — 2004. — Vol. 2. — P. 13.
81. *Meltzer H.Y.* Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment // J. Clin. Psychiatry. — 1998. — Vol. 59. — Suppl. 3. — P. 15–20.

82. *Moritz S., Woodward T.S.* Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention // Curr. Opin. Psychiatry. — 2007. — Vol. 20. — P. 619–625.
83. *Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T.* Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 603–608.
84. *Osser D.N., Roudsari M.J., Manschreck T.* The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An update on schizophrenia // Harvard Rev. Psychiatry. — 2013. — Vol. 21. — N. 1. — P. 18–40.
85. *Randrup A., Munkvad I.* Influence of amphetamines on animal behaviour: stereotypy, functional impairment and possible animal-human correlations // Psychiatr. Neurol. Neurochir. — 1972. — Vol. 75. — N. 3. — P. 193–202.
86. *Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E., Murray R.M., Poulton R., Moffitt T.E.* Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study // Am. J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 167. — N. 2. — P. 160–169.
87. *Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L.* Premotor cortex and the recognition of motor actions // Brain Res. Cogn. Brain Res. — 1996. — Vol. 3. — N. 2. — P. 131–141.
88. *Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J.* A systematic review of the prevalence of schizophrenia // PLoS Med. — 2005. — Vol. 2. — P. 413–433.
89. *Saha S., Welham J., Chant D., McGrath J.* Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. — 2006. — Vol. 41. — P. 338–340.
90. *Sartorius N., Jablensky A., Korten A.* Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures // Psychol. Med. — 1986. — Vol. 16. — P. 909–926.
91. *Stephan K.A., Baldeweg T., Friston K.J.* Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 929–939.
92. *Stephan K.A., Friston K.J., Frith C.D.* Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // Schizophr. Bull. — 2009. — Vol. 35. — N. 3. — P. 509–527.
93. *Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A.* Shizophrenia, «Justthe facts»: What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // Schizophr. Res. — 2008. — Vol. 102. — P. 1–18.
94. *Uranova N.A., Casanova M.F., DeVaugh N.M. et al.* Ultrastructural pathology of neuronal connectivity in postmorten brains in schizophrenic patients // Schizophr. Res. — 1996. — Vol. 22. — P. 81–83.
95. *Uranova N.A., Orlovskaya D.D., Vikhreva O.* Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness // Brain Res. Bull. — 2001. — Vol. 55. — P. 597–610.

96. *Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G.* et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 63. — P. 106–113.
97. *Van Haren N.E.M., Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S.* Schizophrenia as a progressive brain disease // Eur. Psychiatry. — 2008. — Vol. 23. — P. 245–254.
98. *Van Os J.* A salience syndrome replaces schizophrenia in DSM-V and ICD-10: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? // Acta Psychiatr. Scand. — 2009. — Vol. 120. — N. 5. — P. 363–372.
99. *Volkow N.D., Wolf A.P., Brodie J.D.* Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions // Schizophr. Res. — 1988. — Vol. 1. — P. 47–53.
100. Wernicke C., Grundrisse der Psychiatrie. — Leipzig, Germany: Thieme. 1906.
101. *Wible C.G., Preus A.P., Hashimoto R.* A cognitive neuroscience view of schizophrenic symptoms: abnormal activation of a system for social perception and communication // Brain Imaging Behav. — 2009. — Vol. 3. — N. 1. — P. 85–110.
102. *Wing J.K., Cooper J.E., Sartorius N.* The measurement and classification of psychiatric symptoms. — London: Cambridge University Press, 1974.
103. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 16th Edition, 2009. — http://www.who.int/medicines/publication/essentialmedicines/en/index/html.
104. *Wyatt R.J., Alexander R.C., Egan M.F., Kirch D.* Schizophrenia, just the facts. What do we know, how well do we know it? // Schizophr. Res. — 1988. — Vol. 1. — P. 3–18.